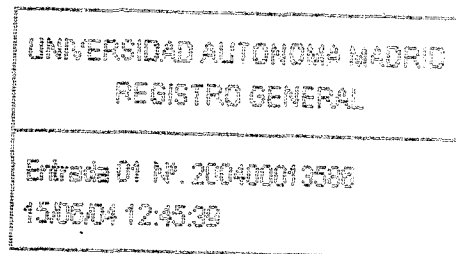


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**VALORACIÓN DE LA EFICACIA VENTILATORIA DE
LA INSUFLACIÓN DE GAS TRAQUEAL AÑADIDA AL
PROTOCOLO VENTILATORIO ARSDnet EN DISTRES
RESPIRATORIO DEL ADULTO GRAVE**

TESIS DOCTORAL

DOCTORANDO: MANUEL CIDONCHA GALLEGO
DIRECTOR: Dr. MANUEL JIMÉNEZ LENDÍNEZ

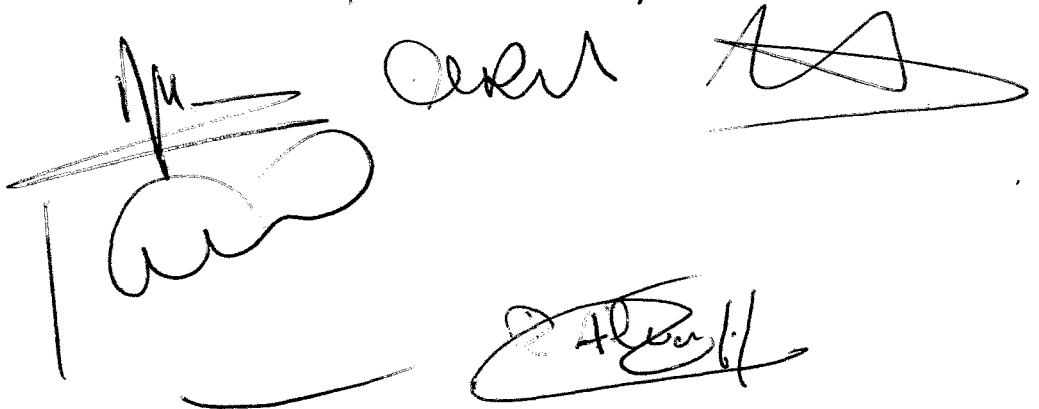
Madrid 2004

FM: 24269



Reunido el Tribunal que suscribe en el día de la
fecha, acordó calificar la presente Tesis Doctoral
con la censura de Scholarmente cum laude

Madrid, quince de septiembre de 2004

Four handwritten signatures in black ink. The first signature on the left is large and stylized, with a vertical line to its left. The second signature is in the top center, the third is in the top right, and the fourth is in the bottom right.

A mis padres y hermanas por que siempre me han apoyado y animado en todas mis decisiones y proyectos.

A INES, sin ella esta tesis nunca hubiera visto la luz

A mis compañeros de La Paz por todo su apoyo, cariño y amistad.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN 6

<i>Concepto de "Baby Lung"</i>	10
<i>Lesión pulmonar inducida por el respirador (VILI)</i>	12
<i>Barotrauma versus bolotrauma</i>	18
<i>Atelectrauma</i>	19
<i>El respirador induce daño pulmonar</i>	25
<i>Biotrauma y mediadores inflamatorios</i>	29
<i>La ventilación mecánica en el SDRA</i>	32
<i>Ventilación protectora</i>	34
<i>Hipercapnia permisiva (HP)</i>	42
<i>Consecuencias fisiológicas</i>	45
<i>Estudios humanos sobre acidosis hipercápica</i>	49
<i>El papel de la TGI en el mantenimiento del SDRA</i>	53

OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN 59

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS 61

<i>RESULTADOS</i>	74
<i>DISCUSIÓN</i>	94
<i>CONCLUSIÓN</i>	134
<i>BIBLIOGRAFIA</i>	136

I) INTRODUCCIÓN

La ventilación mecánica (VM) es una técnica de soporte vital, indispensable en muchos casos, para asegurar un adecuado intercambio gaseoso en los enfermos críticos. Sin embargo, no está exenta de complicaciones.

Las estrategias ventilatorias tradicionales pueden originar lesiones pulmonares o incrementar otras ya existentes: barotrauma, daño pulmonar inducido por el respirador (VILI) e incluso el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), motivo por el cual, en los últimos años, se ha recomendado un cambio de las estrategias ventilatorias destinado, más que a normalizar la oxigenación y las cifras del dióxido de carbono, a limitar la presión de la vía aérea y el volumen corriente. ¹

En 1967, Ashbaugh (2) denominó SDRA a un cuadro pulmonar agudo, que acompañaba a distintas patologías - sepsis,

politraumatismos, pancreatitis -, clínicamente similar al distrés respiratorio infantil.

La descripción inicial del proceso fue: disnea grave, taquipnea, cianosis refractaria a la terapia con oxígeno, disminución de la distensibilidad pulmonar e infiltrado alveolar difuso en la radiografía de tórax. (3)

Posteriormente, en la Conferencia Consenso Euroamericana de 1994 (1) se establecieron los siguientes criterios para diagnosticar el SDRA:

Relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg, independiente del nivel de PEEP.

1. Infiltrados pulmonares bilaterales difusos en la radiografía de tórax.
2. No signos de elevación de la presión en la aurícula izquierda. No es indispensable medir la presión de enclavamiento capilar en la arteria pulmonar (PCP). Pero si se mide, dicha presión deberá ser inferior a 18 mmHg.

Treinta años después de la definición inicial, ésta permanece muy vigente, aunque se haya añadido un nuevo concepto, el de lesión pulmonar aguda (ALI), cuyos criterios diagnósticos son similares a los del SDRA, a excepción de la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ que, deberá ser superior a 200 mmHg. Lo cual indica que ambos son distintos estadios del mismo síndrome, en cuya patofisiología estamos logrando profundizar más y mejor. (5)

Se reconocen dos mecanismos patogénicos: (4)

a) Primario o pulmonar (neumonía, ahogamiento, broncoaspiración, contusión pulmonar). Debido a lesión directa, se afecta inicialmente el epitelio alveolar y, a continuación, se activan los macrófagos y la cascada de la inflamación. Las lesiones típicas aparecerán en las zonas previamente dañadas.

b) Secundario o extra-respiratorio o sistémico (shock, sepsis, pancreatitis, politransfusión, embolismo graso, traumatismos, quemaduras, CID, cirugía con derivación cardio-pulmonar). Debido a una reacción inflamatoria generalizada, se afecta primariamente el endotelio vascular, apareciendo las lesiones típicas en las zonas mejor perfundidas (zona III de West) (14)

En esta lesión pulmonar influyen, de manera destacada, el secuestro y la activación de los neutrófilos en la circulación pulmonar, proceso en el que está implicada la fracción C5a del complemento. Posteriormente, los neutrófilos activados liberarán proteasas y radicales libres de oxígeno, contribuyendo a dañar el endotelio, el epitelio alveolar y el surfactante junto a los macrófagos. (6)

El resultado es la ruptura de la membrana alveolocapilar, penetrando proteínas en el espacio intersticial y en el alveolo; invirtiéndose el gradiente oncótico, y saldrá plasma al espacio intersticial, inundándose la zona respiratoria de un líquido proteínico y sanguinolento, con restos de células degradadas y

apoptósicas (lo que histológicamente se reconoce como membrana hialina), que junto a la destrucción posterior del surfactante da lugar al colapso alveolar en las zonas dependientes de la gravedad. (7)

Las plaquetas se agregarán formando microtrombos al activarse el factor de activación plaquetario (PAF) y se liberan sustancias vasoactivas como tromboxanos y serotonina, lo cual junto al edema perivascular y el desvío de la circulación a las zonas trombosadas provocan Hipertensión Pulmonar. (8)

Si el proceso no fuera detenido progresaría hasta la fase fibroproliferativa, caracterizada por la presencia de un depósito irregular de colágeno y pérdida permanente de la distensibilidad pulmonar, es la fase "rígida" del SDRA. (9)

Las consecuencias de todo ello serán: (10)

A) Empeoramiento del intercambio gaseoso:

- Por edema.
- Por alteración del cociente Ventilación/Perfusión.
- Por incremento del espacio muerto fisiológico.

B) Empeoramiento de la distensibilidad pulmonar:

- Debido a la rigidez de las zonas pulmonares poco aireadas y a la disminución del volumen pulmonar

efectivo. Esta alteración, a pesar de ser característica del SRDA, no la ha incluido la Conferencia Consenso Europeo-Americana en la definición.

C) Hipertensión pulmonar:

- Secundaria a los microtrombos plaquetarios y al edema perivascular.
- Secundaria a la vasoconstricción de origen hipóxico.
- Producida por la presión positiva de la VM sobre los lechos vasculares.

CONCEPTO DE "BABY LUNG"

Estas nuevas perspectivas del SDRA obtenidas desde la patofisiología y tomografía nos demuestran que el daño no es realmente homogéneo y que existen zonas con distensibilidad normal, pese a que en la radiografía se aprecie un incremento de la densidad que parece englobar todo el parénquima pulmonar. (11)

En uno de sus estudios clásicos, Gattinoni introdujo el concepto de "pulmón del niño o baby lung" para describir las alteraciones morfológicas que sufría el pulmón como consecuencia del SDRA. (12)

Si bien la aparición de infiltrados algodonosos bilaterales en la radiografía de tórax indujo a los clínicos a interpretar que la afectación pulmonar era difusa y homogénea, la TAC demostró una distribución heterogénea con un patrón desigual: alrededor de 1/3

del pulmón no está aireado: otro tercio lo está, pero pobremente, y el tercio restante disfruta de una aireación normal. (13)

De acuerdo a la distribución de las alteraciones anatómicas observadas en la TAC, existen zonas relativamente normales y otras con gran colapso alveolar, fundamentalmente en las dependientes del pulmón, refractarias al uso de la PEEP, que permanecen colapsadas durante todo el ciclo ventilatorio. (15)

Un Factor importante en el desarrollo de este colapso es la presión hidrostática del intersticio pulmonar que se comportaría como una columna de líquido cuya presión hidrostática va aumentando en las zonas dependientes del pulmón, lo cual asociado a alteraciones cuantitativas y cualitativas del surfactante y a la destrucción alveolar, hace que el 50 - 70% del tejido pulmonar se colapse. (16)

Las atelectasias de las regiones pulmonares dependientes y el edema alveolar presente, pueden reducir marcadamente el contenido aéreo pulmonar, realizándose el intercambio gaseoso en las zonas aireadas, habitualmente no más allá del 30% del tejido pulmonar, y en zonas colapsadas con ZEEP (presión cero al final de la inspiración) pero reclutadas con el uso de niveles variables de PEEP, de acuerdo con la presión hidrostática subyacente. (17)

Por ello el aire introducido por el respirador en cada ciclo tenderá a seguir el camino más fácil, y buscará preferentemente

las zonas normalmente aireadas, siendo estas regiones las más vulnerables a la sobredistensión alveolar y al VILI. (18)

Como resultado, la VM con V_t "modestos" de 10 – 15 ml/kg puede causar sobredistensión de aquellas regiones pulmonares que permanecen aireadas semejantes a las observadas en pulmones sanos ventilados con 40 – 48 ml/kg. (19)

De este modo, la disminución de la distensibilidad en el SDRA corresponde a un pulmón con menor superficie de intercambio y no a un pulmón rígido, de aquí surge el concepto de "pulmón de niño" y el principio básico de la VM actual en el SDRA, que emplea volúmenes corrientes pequeños para evitar el daño pulmonar por sobredistensión. (20)

LESIÓN PULMONAR INDUCIDA POR EL RESPIRADOR (VILI)

Muchos estudios y en muchas especies, han mostrado que la VM puede producir un daño pulmonar, histológica y funcionalmente, indistinguible del que se puede apreciar en el SDRA. (22)

Prácticamente, el 100% de los pacientes con SDRA van a necesitar VM; aunque esta técnica es fundamental para mantener con vida al paciente, en los últimos años se ha constatado que

puede ser responsable de lesiones graves. En los pacientes con SDRA / ALI las estrategias ventilatorias que permiten mantener un intercambio gaseoso adecuado pueden aumentar o iniciar el daño pulmonar.

Además estos pacientes con ALI / SDRA a menudo tienen muchos factores de riesgos (como la disfunción del surfactante, malnutrición, toxicidad por oxígeno, infección, edad, etc) que no sólo incrementan la susceptibilidad del pulmón al daño por VM, sino que también perjudican la capacidad pulmonar para reparar estas lesiones. (23)

Se ha comprobado que la VM tiene un importante efecto nocivo sobre el surfactante, tanto endógeno como exógeno, lo cual aumenta la tendencia al colapso de las unidades aéreas, y hace necesaria una gran presión de reapertura pulmonar (incluso para mantenerlas abierta). Al mismo tiempo, el incremento de la tensión del surfactante en la interfase gas - líquido, a nivel alveolar, origina un incremento del gradiente de la presión capilar transmural, favoreciendo el paso del fluido al interior del pulmón. (24)

EL DAÑO PULMONAR CLÁSICO: EL BAROTRAUMA CONVENCIONAL

Las estrategias ventilatorias convencionales destinadas únicamente a obtener la normalización del intercambio gaseoso y la mejoría de los niveles de oxigenación y CO₂, se asociaron desde el principio con serio inconveniente, el riesgo de una lesión en el

parémquima pulmonar llamada barotrauma. Este daño, bien estudiado desde Mackling (25) se caracteriza por la aparición de escapes aéreos secundarios a la ruptura alveolar y por la difusión del aire a través de las vainas broncovasculares hasta llegar al plano muscular.

A consecuencia de la sobredistensión experimental llevada a cabo en pulmones de cadáveres, se han visto dos patrones de barotrauma (26), superponibles a los observados en la práctica clínica tras el uso de VM convencional:

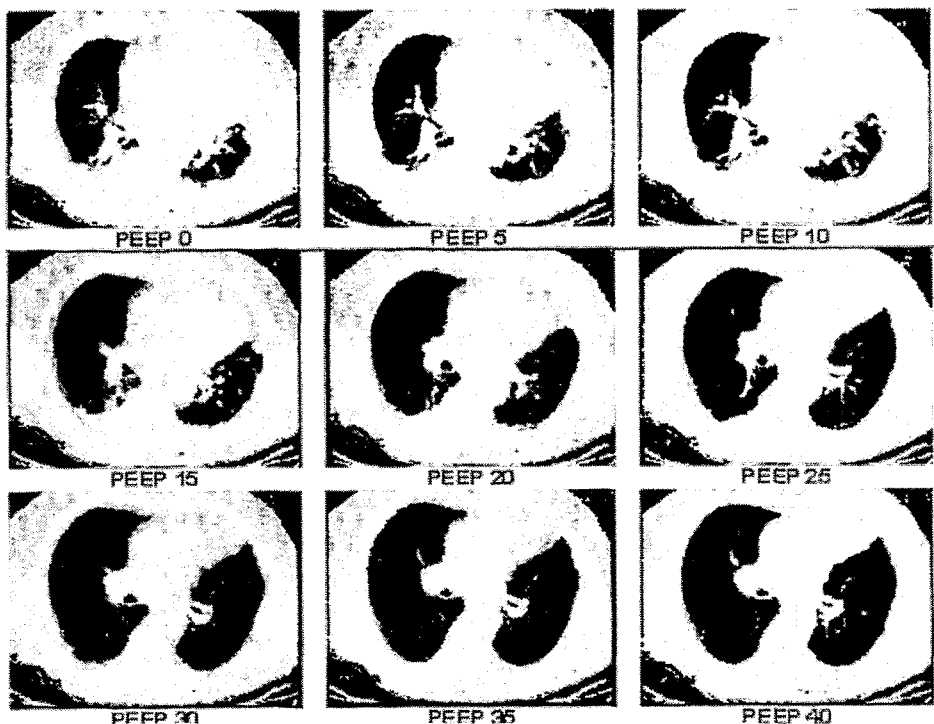
A) Una presión excesiva e intermitente provoca ruptura del alveolo periférico y neumotórax.

B) Una presión menor, pero sostenida, da lugar a neumomediastino y enfisema subcutáneo.

La incidencia de barotrauma en las diferentes series de pacientes en VM es variable:

A) En un estudio prospectivo de 354 pacientes en VM se observó una incidencia total de neumotórax del 4,2%, asociándose de forma significativa, con el uso de PEEP y la menor edad de los pacientes. (27) No se comunicó el valor de la presión ventilatoria alcanzada.

B) Otro estudio prospectivo, de 553 pacientes, demuestra una incidencia de neumotórax similar, el 4% en total. Si bien en el grupo ventilado por volumen ésta se eleva hasta un 9%. Porcentaje significativamente mayor que el 1% de los pacientes sometidos a VM por presión. (28)

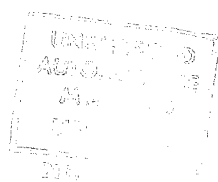


TAC DE TÓRAX DE PACIENTE CON MEDIASTITITIS Y SDRA PRIMARIO.

SE APRECIA LA HETEROGENEIDAD DE LAS LESIONES Y EL MAYOR COMPROMISO DEL PULMON IZQUIERDO, QUE SOLO CON A NIVELES DE PRESIÓN SUPERIORES A 25 cmH₂O EMPIEZA A DISTENDERSE.

EL PULMON DERECHO PRESENTA UN CLARO GRADIENTE GRAVITACIONAL Y RECLUTA SOLO A 10 cmH₂O

El uso de PEEP incrementa el 15% la incidencia de barotrauma. Como sabemos, la PEEP se utiliza cuando se requiere una FiO₂ superior a 0,5 para mantener una PaO₂ superior a 60 mmHg o una saturación de oxígeno superior al 88%. Con esta estrategia se produce una incidencia del 8% de neumomediastino, enfisema subcutáneo o neumotórax en una unidad de intensivos

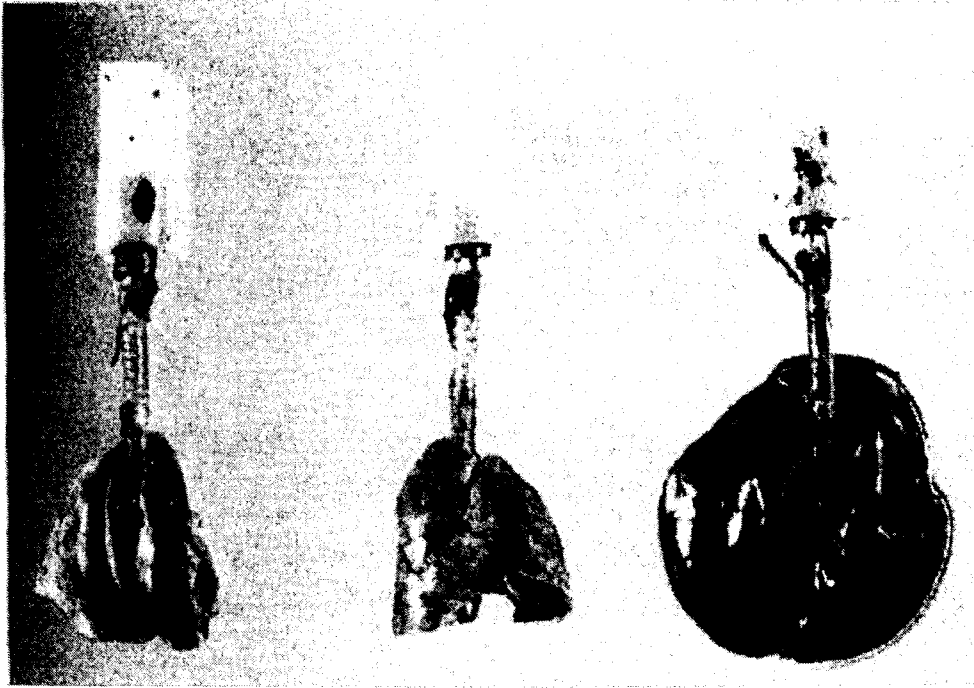


exclusivamente médica. Como factores predeterminantes se relacionaron, la juventud, elevada presión inspiratoria pico y necesidad de altos niveles de PEEP. (29-30)

Cuando la presión inspiratoria pico supera los 70 cmH₂O la incidencia de barotrauma es del 43%; del 8% cuando se encuentra entre 50-70 cmH₂O, y del 0% si es inferior a 50 cmH₂O; aunque los autores no especifican la asociación, la mitad de esos pacientes cumplen criterios de SDRA. (31-32)

◊ En un estudio retrospectivo en 39 pacientes intubados y diagnosticados de SDRA, la incidencia total de neumotórax o neumomediastino fue del 24%, pero se elevó al 66% en el subgrupo de los diagnosticados de SDRA. Los pacientes con barotrauma fueron ventilados con presión inspiratoria pico, PEEP, FR y ventilación minuto mayores.

La relación existente entre la presión de la vía aérea y el daño pulmonar fue demostrada por Webb y col (33), empleando un modelo con ratas ventiladas durante una hora mediante distintos niveles de presión en su vía aérea. Las ventilados con presiones pico de 14 cmH₂O no presentaron ningún cambio histológico en el pulmón, mientras que los pulmones de los animales que alcanzaron altas presiones (30 y 45 cmH₂O) mostraron importante edema, tanto perivascular como alveolar.



ASPECTOS MACROSCÓPICOS DE PULMONES TRAS VM CON 45 cmH₂O DE PRESIÓN INSPIRATORIA. A LA IZQUIERDA PULMÓN NORMAL

EN EL MEDIO PULMON TRAS 5 min TRAS VM CON ELEVADA PRESIÓN INSPIRATORIA, CON ZONA FOCAL DE ATELECTASIA EN APEX DEL PULMÓN IZQUIERDO.

A LA DERECHA SE MUESTRA UN PULMÓN MUY AGRANDADO Y CONGESTIVO CON FLUDO DE EDEMA POR LA TRAQUE TRAS 20 min DE VM.

Sin embargo, más que la presión en la vía aérea por sí misma, parece que el efecto nocivo sobre el pulmón es debido a la sobredistensión del parénquima pulmonar, lo cual sugiere un "efecto de volumen" más que un verdadero "efecto de presión"

BAROTRAUMA VERSUS VOLOTRAUMA

Los trabajos de Dreyfus y colaboradores suponen una revolución en el conocimiento de la patogenia del VILI, al demostrar que no es la presión sino el volumen quien lesiona el parénquima pulmonar y origina el VILI. (50)

Para ello ventilan ratas con una PIP de 45 cmH₂O, alcanzando un volumen tidal de 40 ml/kg de peso, produciéndose congestión pulmonar, incremento de la permeabilidad microvascular y fuga continúa de proteínas. Pero si a las ratas se las somete a PIP de 7 cmH₂O con volumen tidal de 13 ml/kg de peso, se preserva la apariencia pulmonar y la permeabilidad vascular. (22)

Si limitamos la expansión del tórax de las ratas mediante un vendaje y las sometemos a un régimen ventilatorio con el que se alcancen PIP de 45 cmH₂O y un volumen corriente de 19 ml/kg de peso, tanto al microscopio de luz como al electrónico el parénquima pulmonar es normal y la permeabilidad vascular se mantiene.

♦ Por el contrario, si las ventilamos con un volumen corriente de 44 ml/kg de peso y presión negativa, en las vías aéreas se aprecian idénticas lesiones a las observadas en el grupo de levada presión / elevado volumen.

Estos hallazgos sugieren que el término volotrauma es más apropiado para describir al VILI, en sustitución del originalmente

aceptado barotrauma. Similares resultados han sido observados en otras especies. (34-35)

Imai y col (35) han descrito como el empleo de VM administrada con Vt elevados, FiO₂ de uno y con una presión en la vía aérea de 15 cmH₂O, provoca al cabo de cuatro horas un aumento en la cifra de leucocitos polimorfonucleares y de los niveles de PAF, TXB₂ y 6 en el lavado broncoalveolar (BAL), mientras ocurre una alteración de la mecánica pulmonar, disminuye la distensibilidad estática, igual que en los animales con SDRA inducido. (35)

DAÑO PULMONAR INDUCIDO POR BAJO VOLUMEN TOTAL (ATELECTRAUMA)

Existe evidencia experimental de que lesiones histológicas compatibles con SDRA pueden inducirse con el empleo de un bajo volumen total en VM, más que por bajo volumen circulante. Este cuadro, denominado Atelectrauma, se produce por el mecanismo de cierre y reapertura cíclica de las unidades alveolares cerradas, que da lugar a fenómenos inflamatorios. (37)

A pesar de todos los datos anteriormente expuestos, los cuales nos sugieren que la ventilación mecánica induce daño e inflamación pulmonar por excesiva presión y volumen, dos observaciones nos causan perplejidad:

1) La observación de que la PEEP podría impedir el efecto lesivo de la presión inspiratoria elevada secundaria al excesivo volumen. (38)

Webb y Tierney demostraron el efecto protector de la PEEP cuando es aplicada a la ventilación con elevada presión y volumen. Ratas ventiladas con 45 cmH₂O de presión meseta desarrollaron edema, hipoxia e incremento del peso pulmonar, mientras que otras que alcanzaron la misma presión al final de la inspiración pero se les había añadido 10 cmH₂O de PEEP, no presentaban edema y tenían mejor intercambio gaseoso. 33

La baja presión al final de la espiración, con la consiguiente hipoinsuflación alveolar, provoca la inactivación del surfactante y su descolocación en el interior de la vía aérea. Esta menor actividad del surfactante produce incremento de la tensión superficial alveolar y atelectasia que junto con la disminución de la presión perimicrovascular favorece la trasudación de fluidos al interior del alveolo. (39)

La posibilidad de que elevados niveles de PEEP (40) mejoraran las condiciones de la zona I pulmonar y favorecieran el aclarado linfático, ejerciendo un verdadero efecto protector frente a la lesión inducida por el respirador, también se ha contemplado.

Dreyfuss encuentra menos edema intersticial y alveolar al añadir 10 cmH₂O de PEEP a ratas ventiladas con elevada presión y volumen, y observa como las estructuras epiteliales y endoteliales

quedan preservadas, por un efecto protector de la PEEP. Posteriormente, manteniendo la misma PIP, disminuye el V_t en el grupo con PEEP (25 ml/kg) con respecto al grupo sin PEEP (40 ml/kg), ante la posibilidad de que las incursiones ventilatorias fuesen dañinas en si mismas. Pero las ratas sometidas a volúmenes normales con elevada capacidad funcional residual durante la ventilación con presión negativa, padecen un daño pulmonar ultraestructural semejante al observado en el grupo de elevada presión y volumen. Llegando a la conclusión de que daña más la distensión pulmonar que los grandes V_t . (41)

2) La segunda observación, fue que la ventilación mecánica de pulmones con ALI, al emplear bajos volúmenes, puede aumentar el daño pulmonar.

En pulmones normales, a nivel de la vía aérea pequeña y las unidades alveolares no colapsadas al final de la espiración, el empleo de bajos volúmenes no sería lesivo. En pulmones con SDRA producirían colapso al final de la espiración, al cerrarse y abrirse cíclicamente las unidades alveolares, y alterarse la actividad del surfactante. Estas fuerzas de cizallamiento aumentarían el daño pulmonar. (42)

Las vías aéreas colapsadas tendrían un umbral de presión de apertura. Al sobrepasarla durante la respiración tidal la vía aérea se abriría progresivamente desde el punto proximal al distal. Esta oleada de presión en la vía aérea aplicaría una fuerza tangencial al

epitelio y provocaría cizallamiento, por ser las tensiones de la pared, en la unión entre alveolos reclutados y colapsados, superiores a las existentes al final de la espiración. (43)

Las estrategias que emplean bajos V_t , en pulmones dañados pueden acrecentar el daño pulmonar pero las que aplican un nivel de PEEP suficiente como para mantener abierta la vía aérea al final de la espiración pueden ser protectoras. (46)

Esto ya se ha comprobado en conejos con SDRA gracias a los trabajos de Sandhar, quien observa menor daño en los pulmones a los que aplicó un nivel de PEEP suficientemente alto como para mantener permanentemente abierta la vía aérea. (45)

Igualmente, Muscedere ventila pulmones de ratas durante 2 horas con un V_t de 5-6 ml/kg de peso, aplicando un nivel de PEEP suficiente para evitar el colapso de dichas unidades dañadas y compara los resultados obtenidos con los de un grupo control donde los niveles de PEEP fueron de 4 cmH₂O. El grupo con bajos niveles de PEEP presentó un daño pulmonar más grave. Cuya localización era más proximal cuanto menor fuera la PEEP. (47)

Colmenero y col (48), estudiando el efecto de la PEEP y el empleo de bajo volúmenes circulantes en un modelo de cerdo, también han demostrado que el empleo de PEEP previene del aumento de la permeabilidad vascular inducido por la reapertura mecánica.

Estos dos conceptos suponen una imposición conceptual (49) incómoda a la hora de definir el VILI por elevada presión y volumen.

A) Los volúmenes bajos pueden ser perjudiciales si favorecen una presión que supera intermitentemente la presión de apertura de las unidades pulmonares reclutables en los pulmones dañados. (52)

B) Si empleáramos PEEP, a pesar del riesgo potencial implícito de sobredistensión que supone, actuaría como protectora si se mantuviera la presión al final de la espiración superior a la presión de cierre de dichas unidades, pues evitaría el colapso debido a volúmenes bajos. (51)

La preocupación por la sobredistensión y el reclutamiento-desreclutamiento cíclico de las unidades alveolares ha llevado a muchos expertos a sugerir la utilidad de las curvas de presión-volumen (P/V), en un intento de individualizar tanto las estrategias como los parámetros ventilatorios. Esta curva de P/V se puede calcular bien usando el método de la superjeringa o con el respirador, evaluando la distensibilidad estática del sistema a diferentes grados de inflaciones. (53)

La curva de P/V tiene una forma sigmoidal; (54) el menor punto de la curvatura máxima es el punto de inflexión inferior (pflex); el punto superior de máxima curvatura es el punto de

inflexión superior (UIP). Permitiéndonos varias interpretaciones, el punto inferior de inflexión corresponde a la presión mínima por encima de la cual comenzaríamos a reclutar, y el punto de inflexión superior es aquel que, en caso de superarse, provocaríamos una distensión excesiva.(55)

Si lleváramos este concepto a la práctica clínica, (56) estableceríamos un nivel de PEEP por encima del punto inferior de la curva P/V y pautaríamos un volumen corriente suficiente que mantuviera la presión plateau por debajo del punto de inflexión superior. Propuesta atractiva que se ha utilizado en muchos ensayos clínicos. Pero aún queda mucho que discutir sobre la utilidad de las curvas de inflación y deflación y el significado real de los puntos de inflexión. Una mejor comprensión de las curvas de P/V permitiría un ajuste individualizado de las estrategias de protección pulmonar.

EL VENTILADOR INDUCE DAÑO PULMONAR

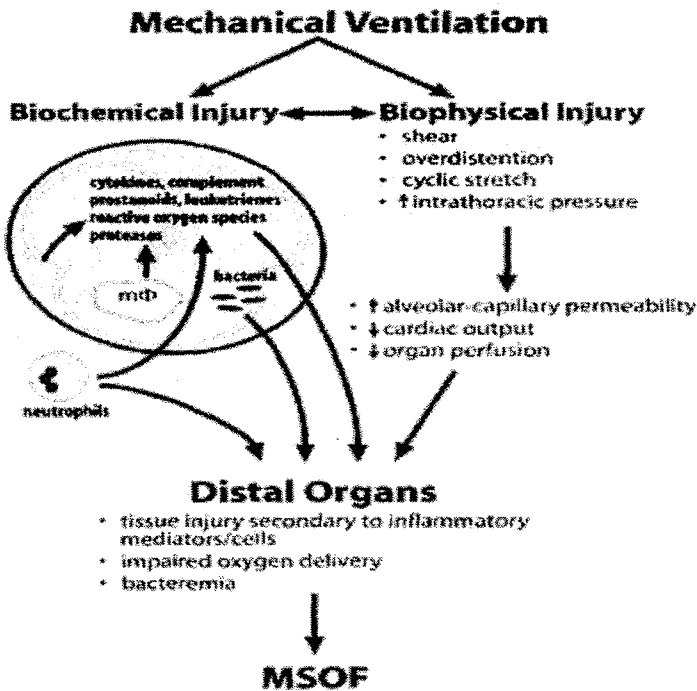
Mientras el enfisema subcutáneo, neumotórax, neumomediastino y embolización sistémica de gas son consideradas importantes causas de morbi-mortalidad en los pacientes sometidos a VM, no se tienen en cuenta las fugas aéreas,

que realmente son las más importantes y entran a formar parte del llamado daño pulmonar inducido por el respirador (VILI). (57)

Últimamente el VILI está siendo objeto de numerosos estudios, sobretodo en animales, por los que se demuestra que la VM puede ser la responsable de un daño pulmonar difuso, con características histológicas similares a las de la fase temprana del SDRA. Ya sabemos que la VM con altas presiones puede, en pulmones cuya distensibilidad es heterogénea, causar hemorragia y formación de membrana hialina. (58)

pulmones cuya distensibilidad es heterogénea, causar hemorragia y formación de membrana hialina. (58)

Algunos autores van más lejos aún al sugerir que el SDRA podría ser considerado un proceso iatrogénico debido a una ventilación mecánica agresiva (31), al observar que, antes de 1963 pacientes quemados y sometidos a VM raramente presentaban formación de membrana hialina; y después de esta fecha dicha complicación apareció con frecuencia coincidiendo con la monitorización rutinaria de los gases sanguíneos. Práctica de la que derivó una actitud terapéutica más agresiva en los pacientes con alteraciones en el intercambio gaseoso.



ESQUEMA QUE ILUSTRAS LOS FACTORES ASOCIADOS AL SOPORTE VENTILATORIO QUE PUEDEN INFLUIR EN EL DESARROLLO DEL FRACASO MULTIORGÁNICO.

Esta afirmación, provocativa y perspicaz para la época, contaba con pocos argumentos para insinuar que el SDRA es iatrogénico. Pero vuelve a tener vigencia y está justificada en la actualidad: la VM puede provocar, sutil pero en profundidad, daño pulmonar tanto en pulmones sanos como previamente dañados. (59-60)

Muchos estudios realizados en animales han demostrado que el daño pulmonar puede ser aumentado, o creado de nuevo, por culpa de ciertos patrones de VM. Los cuales darían lugar a: (61)

A) Alteraciones de la permeabilidad capilar, tanto por exceso de presión como de volumen, y soluciones de continuidad en la membrana alveolo-capilar.

B) Reclutamiento-desreclutamiento cíclico de los alveolos, con alteraciones secundarias a fuerzas de cizallamiento.

La duda surge de si desde este daño pulmonar secundario a la VM podemos provocar fracaso multiorgánico (FMO) y no lo sabemos a ciencia cierta. Pero sí existen estudios que demuestran que las estrategias ventilatorias influyen de forma significativa en la mortalidad de muchas especies animales. La mayoría de estos estudios han sido diseñados para observar los efectos tempranos de la VM, en pocas horas, y han descubierto que la mayoría de las

muerter ocurrieron por un deterioro progresivo del intercambio gaseoso y por hipoxia. (62)

En uno de ellos se vio el efecto del daño pulmonar, moderado o grave, inducido por el ventilador en ovejas normales, sometidas a VM hasta que morían o se destetaban. La causa de muerte en el grupo con ALI severo (y 8/11 ovejas con daño moderado) fue la hipotensión progresiva, que no respondió a la administración de fluidos iv, y el FMO dentro de las 72 horas, pero la patofisiología no quedó clara. (63)

Pero, ¿por qué sólo algunos y no la mayoría de los pacientes ventilados desarrollan FMO? Después de todo la VM es algo común en muchas unidades de críticos y algunos enfermos reciben incluso apoyo ventilatorio, durante años, sin secuelas. Parece que el mayor efecto depende de la estrategia utilizada. (64)

Los datos experimentales sugieren que las estrategias que causan sobredistensión de las regiones pulmonares o las que provocan repetidamente la apertura y cierre de las unidades pulmonares son las más dañinas. (65)

Así los pacientes cuyo volumen pulmonar funcional está disminuido (por atelectasia, edema o consolidación) y/o sufren un colapso/reclutamiento de las unidades aéreas (disfunción del surfactante, incremento del peso pulmonar, etc) repetitivo,

tendrían un alto riesgo de desarrollar FMO inducido por la VM; y los pacientes con mecánica pulmonar normal en VM prolongada (por ejemplo los medulares), con estrategias no perjudiciales no desarrollarían daño inducido por el ventilado y tampoco FMO. En suma, factores como la edad, estado nutricional, FiO₂, etc pueden asociarse con la susceptibilidad de cada paciente a desarrollar daño pulmonar. (66)

D) BIOTRAUMA Y MEDIADORES INFLAMATORIOS

Es una forma responsable de estrés mecánico caracterizada por una liberación de mediadores inflamatorios dentro del pulmón dañado por la VM, circunstancia que puede exacerbar la lesión pulmonar y producir una respuesta inflamatoria adicional. De todas las formas de VILI ésta es la más dañina. (67)

Ya hemos visto cómo la sobredistensión de las células pulmonares, o el reclutamiento/desreclutamiento, conduce a un aumento de citoquinas en el pulmón. En condiciones en las que está incrementada la permeabilidad, las citoquinas pueden pasar del espacio alveolar a la circulación sistémica, mecanismo por el que la ventilación mecánica podría desarrollar alteraciones sistémicas y disfunción multiorgánica. (68)

Otro mecanismo por el que la VM podría producir consecuencias sistémicas sería la traslocación bacteriana del

pulmón a la circulación sistémica. La ventilación con altos V_t y PEEP 0 cmH₂O en perros y ratas, asociada a instilación de bacterias, produce bacteriemia en la mayoría de los animales, y cuando se añade PEEP, la incidencia de bacteriemia baja. (69)

Existen datos clínicos sugestivos de que los mecanismos antes mencionados pueden actuar también en humanos, mostrándonos un perfil proinflamatorio de la VM que puede ser el mecanismo principal del VILI; y puede origina tanto daño como infección. (70)

En un ensayo controlado aleatorio realizado en pacientes con SDRA, ventilados o con una estrategia convencional (V_t 10-12 ml/kg y PEEP en el valor más bajo para conseguir una adecuada oxigenación) o con una estrategia protectora diseñada para disminuir el estrés pulmonar (PEEP por encima del punto de inflexión inferior de la curva de P/V, V_t tal que la Presión meseta sea inferior al punto de inflexión superior), hubo un marcado descenso de citoquinas en suero y lavado pulmonar en el grupo de pacientes tratados con una estrategia protectora durante 36 horas (71)

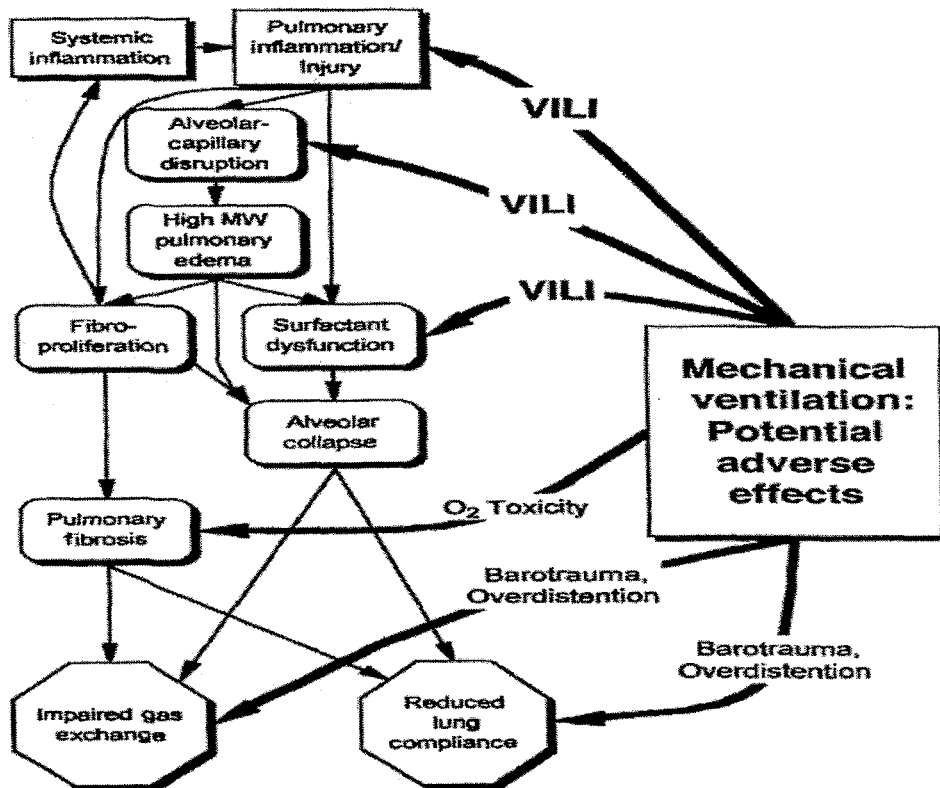
Este descenso de las citoquinas séricas puede explicar así mismo el descenso de la mortalidad observada en un estudio realizado en 1998 en el que la estrategia de PEEP alta con V_t bajo produjo una reducción del 40% la mortalidad. (56)

Algo parecido se encontró tras el estudio realizado por la National Heart, Lung and Blood Institute; en el cual vieron un gran descenso de la IL6 en pacientes tratados con 6 ml/kg respecto a los tratados con 12 ml/kg. (46)

Estos resultados (72) si pueden explicar por qué un paciente con SDRA muere por Fracaso Multiorgánico (FMO) y no por hipoxia. El biotrauma podría ser el eslabón que relaciona ambas entidades, tan frecuentemente encontradas en los pacientes con SDRA, y viceversa.

Debemos ser muy cautos a la hora de interpretar estos datos y enjuiciar el papel que representan estas citoquinas proinflamatorias en la patogénesis del VILI. Podríamos intentar reducir la gravedad del VILI neutralizando uno o varios de estos mediadores, pero la experiencia ha demostrado que esto puede ser perjudicial en condiciones similares de intensa respuesta inflamatoria, como las que encontramos en el Shock Séptico. (73)

Lo que resulta increíble es que sólo tres años después de la descripción del SDRA, aunque mucho antes del descubrimiento de las citokinas, Jere Mead (74) con sus trabajos sobre la distribución del estrés en el pulmón en 1970 hiciera un pronóstico del VILI basándose únicamente en la mecánica pulmonar y treinta años más tarde se redujera teniendo en cuenta simplemente este concepto mecánico. (ARDSnetwork, 75).



EL DAÑO INDUCIDO POR EL RESPIRADOR PUEDE AUMENTAR EL DAÑO DEL SDRA.
 LOS RECUADROS PEQUEÑOS Y LAS FLECHAS ESTRECHAS PROPORCIONAN UN HIPOTÉTICO
 ESQUEMA DE LA PATOFISIOLOGÍA DEL SDRA.
 LOS RECUADROS GRANDES Y LAS FLECHAS GRUESAS REPRESENTAN LOS POSIBLES EFECTOS DE LA
 VENTILACIÓN MECÁNICA.

"...la ventilación mecánica, al aplicar una presión transpulmonar elevada en los pulmones no uniformemente expandidos de algunos pacientes, en peligro de morir por insuficiencia respiratoria, puede causar hemorragia y formación de membranas hialinas pulmonares..."

LA VENTILACIÓN MECÁNICA EN EL SDRA

El SDRA, desde su primera descripción hace más de 30 años, continúa siendo una entidad fisiológicamente compleja, de elevada mortalidad. El pronóstico y la evolución dependen del origen y la gravedad del daño inicial, del estado inmunitario del paciente y de la presencia y/o desarrollo de otros fallos orgánicos a distancia, factores difíciles de modificar en el curso de la enfermedad. (76)

Es difícil precisar el motivo por el que la VM cambia la evolución de la enfermedad. Lo único cierto es que puede agravar el fallo respiratorio o retardar su curación, aunque también puede influir positivamente en la evolución del SDRA si se aplican las llamadas estrategias ventilatorias protectoras (Ventilación Protectora). (77)

En los últimos años se tiende a ventilar a los pacientes con volúmenes sucesivamente menores, pero a pesar de todo los criterios difieren mucho entre si, hallándose lejos de los protocolos de ventilación protectora utilizados en el SDRAnet y que establecen las normas actuales del uso de la ventilación protectora (56-75), al ser el único estudio que ha demostrado una disminución de la mortalidad mediante el empleo de V_t bajos (6 ml/kg), y establece las normas actuales del uso de la ventilación protectora. (78)

Deberíamos preguntarnos sobre los modos ventilatorios que se emplean realmente en el SDRA (79-80). Estos autores han

publicado dos encuestas, posteriores al SDRAnet, que muestran realmente las prácticas ventilatorias llevadas a cabo en las unidades de cuidados intensivos y confirman que en la mayoría de los casos las recomendaciones sólo se cumplen de forma parcial, observándose una tendencia al empleo de volúmenes en torno a 9-10 ml/kg intentando mantener niveles de PaCO₂ aún a expensas de alcanzar presiones superiores a 35 cmH₂O al final de la inspiración. Tampoco el nivel de PEEP empleado tiene correlación con la FiO₂ ni con una posible estrategia protectora.

3.1) VENTILACIÓN PROTECTORA

Después de analizados los conceptos fisiopatológicos, y a la luz de la evidencia clínica reciente, parece apropiado formular de nuevo los objetivos de la VM en los pacientes con SDRA, así como los métodos para llevarla a cabo. (81-82)

La optimación del reclutamiento alveolar destinado a mejorar la oxigenación y disminuir el trabajo ventilatorio, lo mismo que proteger el pulmón de los efectos nocivos de la presión positiva sobre las vías aéreas. (83-84)

La conferencia de consenso Europea-Norteamericana de 1993 (1) para las recomendaciones clínicas de soporte ventilatorio en diferentes patologías, recomienda en el SDRA una oxigenación aceptable (Sat>90%) y una presión meseta mantenida <35 cmH₂O

(si fuese necesario, limitando el Vt hasta 5 ml/kg). No hace sin embargo sugerencia precisas en cuanto a la PEEP, la FiO2 o la PaCO2, otorgando bastante libertad a los diferentes modos de actuar en el soporte ventilatorio de nuestros pacientes.

En los últimos años, se han publicado hasta 4 estudios aleatorios y controlados sobre estrategias de protección pulmonar en mil pacientes, con SDRA o con alto riesgo d desarrollar SDRA. Los análisis iniciales de los resultados obtenidos son diferentes. Pues mientras que en dos de los estudios (el mayor y el menor) (56-75) se comprobó la eficacia de las estrategias protectoras, en los otros dos no se apreciaron diferencia en el desenlace clínico:

- 1) Brochard y col (86) estudiaron 116 pacientes con SDRA, pero sin otro fallo orgánico, pertenecientes a 25 centros, la mayoría franceses. Utilizaron para ello una estratificación de caso mixto para ajustar las diferencias entre supervivencia entre politrauma, inmunosupresión y otras causas de SDRA. El nivel de PEEP fue fijado antes del estudio con el fin de alcanzar la máxima oxigenación (en torno al 92%) con la FiO2 más baja, siendo similar la PEEP media alcanzada en los dos grupo: 10 cmH2O.

El grupo standar recibió un Vt de 10-15 ml/kg para alcanzar la normocapnia, pero sin permitir que la Presión inspiratoria pico pasara de 60 cmH2O. Mientras que en el grupo de

intervención el V_t , ajustado para mantener un presión meseta inferior a 25 cmH₂O, osciló entre 6 – 10 ml/kg.

La acidosis respiratoria fue tolerada hasta un pH de 7,05; por debajo del cual se administraba bicarbonato sódico. Lógicamente el grupo de intervención fue el que tuvo menor V_t y presión, pero mayor PaCO₂.

El estudio pretendía ver la disminución de la mortalidad del 50 al 30%. Fue interrumpido prematuramente, tras un análisis de los primeros cien pacientes, al no demostrarse mejoría en el resultado. Incluso la mortalidad a los 60 días fue mayor en el grupo de intervención (46,6%) que en el grupo control (37,9%). Tampoco se hallaron diferencias en cuanto a la duración de la ventilación, incidencia de neumotórax o presencia de un segundo fallo orgánico.

2) Stewart et al (87) aleatorizan a 120 pacientes con alto riesgo de desarrollar SDRA, elegidos por necesitar intubación a causa de una significativa anormalidad en el intercambio gaseoso y la presencia de uno o más factores de riesgo para desarrollar SDRA.

El grupo control recibió un V_t de 10 – 15 ml/kg, y se permitieron en el presiones inspiratorias pico superiores a 50 cmH₂O. El grupo de intervención recibió un V_t de 8 ml/kg o

menos, con objeto de mantener una presión meseta inferior a 30 cmH₂O. La PEEP se mantuvo en los dos grupos en niveles de 5 – 20 cmH₂O para intentar mantener una FiO₂ de 0,5 o menor, con Sat del 89 – 93%. Trataron solo la acidosis grave cuando el pH fue inferior a 7, con la administración de bicarbonato sódico.

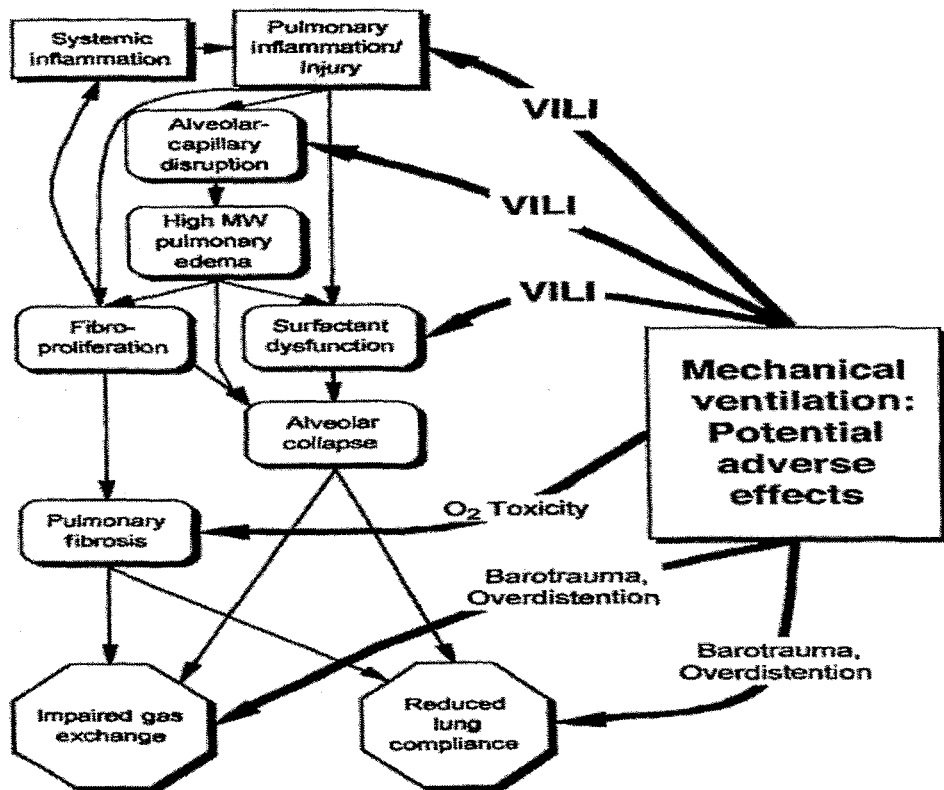
Tanto el Vt como las presiones fueron menores en el grupo de intervención, que lógicamente fue el que mayor concentración de CO₂ alcanzó. No hubo diferencias significativas en la mortalidad: el 47% en el grupo control y el 50% en el de intervención. La incidencia de barotrauma y FMO es similar en ambos grupos.

3) Amato y col (56) publican el primer estudio positivo, controlado y aleatorizado realizado en el SDRA en 53 pacientes, en un solo centro y durante 5 años (1990- 1995). El grupo control recibió un Vt de 12 ml/kg para alcanzar una PaCO₂ de 4,7 / 5,1 kPa, ajustando la PEEP por un algoritmo que implicaba tanto a la FiO₂ como a la PaO₂. El grupo de intervención recibió Vt inferior a 6 ml/kg. El bicarbonato se empleó para mantener el pH > 7,20.

A diferencia de otros estudios, el grupo de protección se confeccionó con arreglo a la mecánica pulmonar y al medir la relación de la curva P/V en 60 pacientes, encuentran la clásica distribución sigmoidea en 49 de ellos, que son seleccionados para entrar en el estudio.

En el grupo de estrategia protectora, la PEEP se fijó dos puntos por encima del de inflexión inferior de la curva P/V. Si este no podía ser determinado, se aplicaba 16 cm de PEEP aleatoriamente. La presión inspiratoria pico se mantuvo por debajo de 40 cmH₂O. A los 28 días, la mortalidad en el grupo control fue del 71%, mientras que en el grupo con estrategia protectora fue del 38%. A pesar de que el diseño del estudio ha sido muy criticado, la gran diferencia entre la mortalidad de ambos grupos no debería ser ignorada por el clínico.

4) ARDSnet. (75) Este estudio se realizó desde 1996 a 1999. Los pacientes fueron incluidos en las primeras 36 horas después del diagnóstico de SDRA. El grupo control recibió Vt de 12 ml/kg peso corporal predictivo, que fueron reducidos cuando era necesario mantener una Presión meseta 45 – 50 cm H₂O. El grupo de intervención recibió inicialmente 6 ml/kg de Vt, que posteriormente se reducía para mantener una presión meseta de 30 – 25 cmH₂O. Se permitieron cambios en el tiempo inspiración-espирación (I: E) desde 1:3 a 1:1 en los dos grupos.



EL DAÑO INDUCIDO POR EL RESPIRADOR PUEDE AUMENTAR EL DAÑO DEL SDRA.
 LOS RECUADROS PEQUEÑOS Y LAS FLECHAS ESTRECHAS PROPORCIONAN UN HIPOTÉTICO
 ESQUEMA DE LA PATOFISIOLOGÍA DEL SDRA.
 LOS RECUADROS GRANDES Y LAS FLECHAS GRUESAS REPRESENTAN LOS POSIBLES EFECTOS DE LA
 VENTILACIÓN MECÁNICA.

Otro dato interesante fue la utilización de un algoritmo para fijar la PEEP, según la FiO₂ (así para 0,8 emplean 14 PEEP) con objeto de mantener la saturación de oxígeno entre el 88 y el 95%.

El estudio fue interrumpido tras comprobarse el claro beneficio de las estrategias protectoras, con un total de 861 pacientes ya incluidos.

Los cuatros estudios buscaban el mismo objetivo: demostrar el beneficio de los Vt bajos / baja presión meseta, en la supervivencia de los pacientes con SDRA, como estrategia de protección ventilatoria; pero solo dos de los cuatros lograron. (88)

A) La Presión meseta en el grupo control fue mayor en los dos estudios positivos (el grupo de Amato fue el de mayor mortalidad y el de mayor Presión meseta alcanzada). (90)

B) La PaCO₂ fue menor en el grupo control de los dos estudios positivos, en uno incluso menor de lo normal, lo cual sugiere que existe hiperventilación en ambos grupos e incluso a favor del efecto nocivo de la hipocapnia (89)

C) La PEEP media utilizada en los estudios positivos, grupo intervención, fue considerablemente mayor que en los otros, beneficiándose del efecto protector de la PEEP sobre el daño pulmonar inducido por el respirador. (91)

En vista de tales resultados, está justificado preguntarse si hay pruebas o no del beneficio de la ventilación protectora en los pacientes con SDRA. Lo que podemos afirmar es que en los grupos controles, de los estudios positivos, se emplean y toleran presiones superiores a las alcanzadas en cualquier unidad de cuidados intensivos para tratar enfermos con SDRA. (92)

Los trabajos que logran una reducción de la mortalidad (Amato y ARDSnet) muestran unos grupos controles con Vt de 11,9 y 11,7 ml/kg, superiores a los 8,7 ml/kg Vt que, según el estudio del Grupo Internacional de Ventilación Mecánica, es la media con que ventilamos a nuestros pacientes, inclusive a aquellos que cumplen criterios de SDRA. (93) Por ello no se puede determinar si el aumento de las presiones de la vía aérea (45 – 50 cmH2O en los grupos controles) incrementaron la mortalidad o si fue la disminución del Vt la que mejoró los resultados en los grupos estudiados.

Se puede observar una reducción del Vt respecto a la pasada década, pero el Vt empleado en el ASDRnet, que se asociaba con aumento de la supervivencia, es sustancialmente menor todavía (5 ml/kg) y puede ser reducido aún más (hasta 4 ml/kg) si es necesario para mantener una Presión meseta < 30 cmH2O. El impacto de este estudio sobre el uso de Vt bajos, está de momento por decidir. (94)

Hasta la fecha, el trabajo ARDSnet ha sido uno de los más serios publicados. Ya que ha sentado las bases de cómo deben ser ventilados los pacientes con Lesión Pulmonar Aguda y considera recomendable el empleo de Vt bajos: estrategia ventilatoria que debería ser habitual en nuestros pacientes hasta que se demuestre lo contrario. (95)

Del estudio ARDSnet podemos extraer que los objetivos fisiológicos, como el intercambio gaseoso, no se correlacionan con el desenlace clínico, pero aún existen cuestiones sin responder sobre los límites tolerables de la hipoxemia y la acidosis, que si pueden influenciar en el resultado final. (96)

Pero el empleo de Vt bajo no está exento de efectos secundarios perjudiciales. Además de la hipercapnia, el volumen pulmonar aireado puede disminuir con el consiguiente aumento del Shunt y empeoramiento de la oxigenación, ya de por sí comprometida en el SDRA. (97)

HIPERCAPNIA PERMISIVA

La reducción del Vt para limitar la Presión meseta necesariamente conlleva un aumento del espacio muerto e hipoventilación alveolar. (98)

En un estudio clínico, Roupie mostró que el 80% de los pacientes con SDRA tenían una Presión meseta situada sobre el punto de inflexión superior de la curva P/V al utilizar un Vt de 10 ml/kg, lo que sugiere sobredistensión. La disminución del Vt a 8 ml/kg indujo un aumento en la PaCO2, de 44 a 77 mmHg, pero sin cambios en la oxigenación. (99)

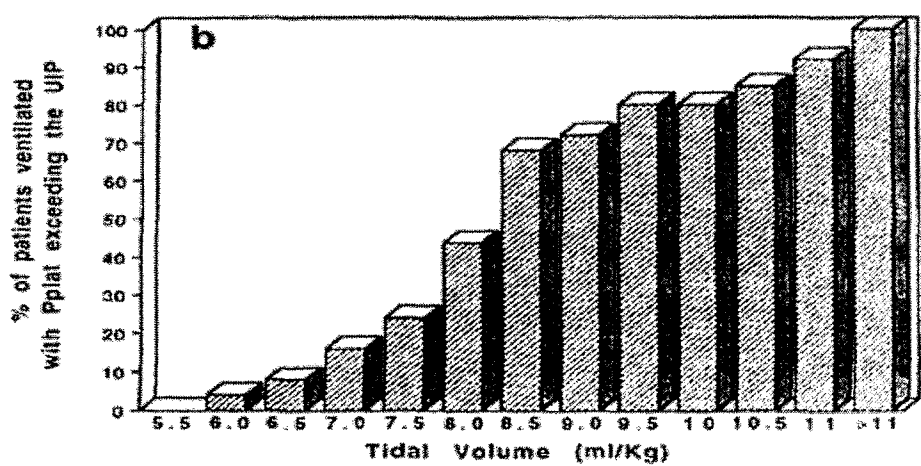


FIG 10

PORCENTAJE DE PACIENTES QUE PRESENTAN Pr MESETA QUE SUPERAN EL PUNTO DE INFLEXIÓN SUPERIOR CINFORME AUMENTA EL Vt

La Hipercapnia Permisiva (HP) es un concepto que introdujo Hickling (100), al limitar la presión inspiratoria pico y tolerar la hipercapnia en pacientes con SDRA. Después de una revisión retrospectiva, sin grupo control, de 50 pacientes donde disminuye el Vt (hasta 5 ml/kg) para mantener una presión pico inferior a 30-40 cmH₂O, sin hacer caso a la hipercapnia (PaCO₂ media de 62 / pH medio 7,23), con esta simple medida terapéutica obtiene una disminución de la mortalidad respecto a la esperada según el Apache de sus pacientes.

El concepto de HP tiene una amplia aceptación en la llamada estrategia ventilatoria protectora, donde lo primordial no es conseguir una ventilación alveolar normal sino prevenir la sobredistensión pulmonar, que puede ser la causa de la aparición o del aumento del daño pulmonar y producir biotrauma. La acidosis respiratoria secundaria es un inconveniente menor cuya contrapartida es la reducción de la mortalidad en el SDRA. (101)

Algunos investigadores como Laffey (102) y Sinclair (103), van más lejos todavía después de investigar sobre células y órganos aislados y comprobar que la acidosis respiratoria puede reducir el daño pulmonar. Abogan, no solo por la HP sino que apoyan además el uso de CO₂ añadido al aire inspirado, aún desconociendo si la hipercapnia resultante de la hipoventilación tiene el mismo efecto que la que se provocada al añadir CO₂ a la FiO₂.

De este modo el concepto de hipercapnia presenta dos connotaciones diferentes, dependiendo de que el CO₂ sea el resultado de nuestra estrategia ventilatoria o de que lo busquemos como un fin, como una meta terapéutica (104).

A) Es una opción deliberada: disminuimos la ventilación para prevenir la sobredistensión, cuando sabemos que una presión moderada podría llevarnos a la normocapnia. (105)

B) No es una opción deliberada, sino impuesta por el empeoramiento de la mecánica pulmonar, como ya fue descrito, antes de Hickling, por Bendixen en 1965: (106)

CONSECUENCIAS FISIOLÓGICAS DE LA HIPERCAPNIA PERMISIVA.

1) OXIGENACIÓN

El efecto neto del CO₂ sobre la oxigenación es complicado y contradictorio según los estudios de los que disponemos y las fuentes consultadas:

1) En la ecuación del gas alveolar

$$PaO_2 = PiO_2 - PaCO_2 / RQ$$

Según un enfoque muy simplista de esta ecuación al aumentar el CO₂ en el alveolo éste reemplazaría al O₂ y se produce hipoxemia. Y una cifra superior a 100 mmHg de CO₂ podría incluso amenazar la vida. (107-108)

El único estudio en humanos que trata de aclarar los cambios en el intercambio gaseoso que suceden en pacientes con SDRA sometidos a hipercapnia permisiva, demuestra un (109) empeoramiento del intercambio gaseoso por aumento del Shunt

2) Otros estudios sugieren que realmente la acidosis (110) respiratoria provoca un aumento de la oferta de O₂ al tejido:

- Por aumento del gasto cardiaco,
- Por vasodilatación sistémica (que aumentaría el flujo sanguíneo en los tejidos) (111)

Por desplazamiento de la curva de disociación de la hemoglobina a la derecha entregándose más O₂ (112)

Por disminución del metabolismo celular, lo que beneficiaría el balance entre aporte y demanda, y al disminuir el consumo de O₂ aumentaría el O₂ total. (113)

2) A NIVEL PULMONAR

El CO₂ aplazaría, aunque no prevendría, el desarrollo del VILI. Los datos no son siempre concordantes, el pH y el CO₂ pueden actuar impredeciblemente y hasta en algunos momentos de forma opuesta, según las condiciones clínicas o experimentales: (114, 115, 116, 117, 118, 119, 120)

En pacientes con Shock Séptico, los más frecuentes en nuestras unidades, la hipercapnia permisiva aumentaría el 30% del Shunt pulmonar, la vasodilatación provocada por la acidosis

acrecentaría la perfusión pulmonar en áreas atelectasiadas, empeorando los mecanismos compensadores. (110)

3) A NIVEL DE LA INFLAMACIÓN

La hipercapnia, igual que otras acidosis, tiene efectos supresores sobre la inflamación, y actúa como contraregulador de numerosos procesos que provocan daño tisular, disminuyendo este a nivel pulmonar: (121)

- Reduciendo la liberación de leucocitos y citoquinas por el endotelio vascular (TNF α , IL6, IL8)
- Disminuyendo la función de los neutrófilos y la síntesis de anticuerpos. (122)
- Inhibiendo la Xantina oxidasa, enzima clave en el daño por reperfusión, y la formación de radicales libres, los cuales están en el centro de la patogenia de muchos tipos de daño pulmonar. (123)
- Aumentando la activación del complemento.
- Disminuyendo el factor de activación plaquetaria.
- Evitando la fagocitosis y disminuyendo la función de las moléculas de adhesión.
- Incrementando la formación de NO y AMPc a nivel pulmonar, que son protectores del daño tisular. (124)

4) A NIVEL METABÓLICO

La acidosis hipercápnica suprime la mayoría de las funciones celulares, al disminuir la actividad enzimática y los mediadores de síntesis, y reduce la oxidación en modelos experimentales. y la liberación endógena de catecolaminas y corticoides. (125)

La presencia de acidosis, especialmente de acidosis respiratoria, tiene una gran repercusión en la producción de ácidos endógenos, (126) atenuando la producción de lactato. Este efecto tiene repercusión clínica, pues muchos, pacientes críticos se caracterizan por poseer una producción endógena aumentada de ácidos. (127)

Genera acidosis intracelular transitoria, con posibilidad de alterar las estructuras secundarias y terciarias de las proteínas y enzimas, (128- 131)

5) OTROS EFECTOS SISTÉMICOS

1) A nivel hemodinámico, disminuye la contractibilidad miocárdica. (132) Esto es compensado mediante el aumento de la precarga, la disminución de la postcarga y el aumento de la frecuencia cardiaca producidos por el efecto simpático adrenal que da lugar a un incremento del gasto cardiaco (133) e hipertensión. La acidosis tiene efecto protector del daño miocárdico por isquemia reperfusión, igual que a nivel hepático, cerebral o pulmonar. (134). Sin embargo puede ser depresora miocárdica y proaritmógena y disminuir el efecto de los inótrpos. (135)

2) A nivel cerebral, causa vasodilatación con aumento del flujo sanguíneo cerebral y por tanto de la presión intracraneal (136); provocando daño, tanto al empeorar la presión de perfusión cerebral como por efecto directo de la presión sobre el tejido cerebral. (137) Y disminuye el umbral convulsivo. (138)

3) A nivel renal la activación simpática, que está aumentada en presencia de hipoxia (140), provoca vasoconstricción renal, a diferencia del efecto vasodilatador observado en otras regiones del organismo; disminuye la filtración glomerular y origina fallo renal. (141)

4) La hipercapnia eleva el riesgo de sangrado gastrointestinal si se asocia a fallo respiratorio, hipotensión y sepsis. (142). Además, su efecto sobre la perfusión hepática, esplénica e intestinal es una incógnita pero se sabe que una reducción sanguínea en este territorio puede precipitar el fracaso multiorgánico. (143)

ESTUDIOS EN HUMANOS SOBRE ACIDOSIS HIPERCÁPNICA

El principio de la hipercapnia permisiva es ventilar con pequeños V_t para alcanzar baja presión alveolar, tolerando cierto grado de acidemia. (144) El nivel de seguridad, tanto de la hipercapnia como de la acidosis, es aún desconocido. No tenemos

constancia de que una acidosis moderada pueda ser lesiva para los pacientes críticos. (143)

Existen dos grupos fundamentales de estrategia de hipercapnia permisiva:

1) El primero se basa en los trabajos de Hickling. (145) Su principal objetivo es evitar el trauma pulmonar al final de la espiración, y nos proporciona una serie de normas para ello:

A) Limitar la presión plateau, como expresión de la presión alveolar transmural si ésta es de 0 cmH₂O, a 30-35 cmH₂O.

B) Permitir el incremento de la CO₂ siempre que no existan contraindicaciones. Este incremento debe ser lento para eludir los efectos indeseables de la acidosis aguda.

C) Seleccionar un nivel de PEEP que permita disminuir la FiO₂ y evite los efectos hemodinámicos negativos.

Este planteamiento es el que intentaron analizar en los ensayos multicéntricos de Canadá, Europa y Estados Unidos; ensayos que han suscitado dos principales críticas: no haber establecido el nivel de seguridad de la acidosis, ni haber considerado la posibilidad de desreclutamiento alveolar y barotrauma al final de la espiración. (146)

Los niveles de acidosis tolerados son diferentes en esos estudios: en el francés y canadiense, inferiores a 7,20 de pH;

frente al americano que no permite ningún grado de acidosis. El posible efecto de las estrategias de protección pulmonar puede verse neutralizado por el grado de acidosis. (147)

2) La segunda estrategia realza la importancia de un (148) adecuado reclutamiento alveolar, no sólo para optimar el intercambio gaseoso, sino también para evitar el trauma al final de la espiración causado por el cierre cíclico de los alveolos.

Un reciente estudio fisiológico demuestra los efectos adversos potenciales de la hipercapnia en siete pacientes con SDRA, que son ventilados con V_t de 6 ml/kg. Las consecuencias fueron un aumento de la $PaCO_2$ de 45 ± 3 mmHg a 65 ± 4 mmHg y una disminución de la PaO_2 de 110 ± 10 mmHg a 80 ± 8 mmHg. (149)

La hipercapnia permisiva puede empeorar la oxigenación, ya de por sí comprometida en estos pacientes por hipoventilación, colapso de la vía aérea y alteración del cociente ventilación-perfusión.

Con los datos anteriormente expuestos es difícil responder a la pregunta de si la acidosis hipercápnica es protectora, tolerable y beneficiosa en el paciente crítico. La ligera evidencia que tenemos en la clínica de su posible efecto favorable parece derivada de las estrategias protectoras en si, según se desprende de los estudios brasileño y ARDSnet.

Si deseamos niveles de seguridad y eficacia de HP, deberíamos controlar el grado de acidosis respiratoria que conlleva intentando mantener el pH en valores superiores a 7,20: límite inferior permitido tras los estudios que han demostrado disminuir la mortalidad en el SDRA al emplear VM con Vt pequeños.

El control de la acidosis se puede llevar a cabo de varias formas:

A) Aumentando la frecuencia respiratoria (FR), con el peligro consiguiente de atrapamiento aéreo y sobredistensión, sobre todo si empleamos frecuencias superiores a 25 – 30 rpm. Parece ser, además que FR superiores a 20 – 25 rpm pueden aumentar la lesión inducida por el respirador. (150-152)

B) Administrando bolos de Bicarbonato Sódico sólo vamos a tamponar el pH extracelular, pero no el intracelular, y precisamente esta acidosis intracelular transitoria podría causar alteraciones graves a nivel molecular. (151)

Por otra parte, la corrección de la acidosis grave va precisar gran cantidad de bicarbonato (por ejemplo, para una PaCO₂ de 120 mmHg, la concentración de bicarbonato plasmático se tendría que elevar de 29 a 40,5 mM/l para subir el pH d 7,00 a 7,15). Según el volumen de distribución del bicarbonato deberían administrarse al menos 400 meq del mismo para alcanzar este objetivo en un adulto de 70 kg. Si tenemos en cuenta además las

pérdidas urinarias del bicarbonato y la aparición de nuevas moléculas de CO₂, la dosis necesaria sería incluso mucho mayor, y dependiendo del estado renal, cardíaco o pulmonar, la mayoría de las veces comprometido en nuestros pacientes, representaría una intolerable carga de volumen o sodio. (156)

3) EL PAPEL DE LA TGI EN EL MANTENIMIENTO DEL SDRA

Las investigaciones sobre el mecanismo productor del VILI, la patofisiología del SDRA y la fisiología de la acidosis hipercápnica han aconsejado un cuidado más estricto de los pacientes con SDRA; pero todavía nos queda mucho que mejorar y demasiados problemas planteados:

A) Sabemos que la sobredistensión y el inflado-desinflado cíclico del pulmón dañado pueden causar nuevas lesiones pulmonares y liberar mediadores inflamatorios a la circulación sistémica, que contribuyen al SIRS y al fracaso multiorgánico, principal causa de mortalidad del SDRA.

B) Las estrategias ventilatorias que utilizan bajos Vt han demostrado disminución de la mortalidad en el SDRA, probablemente por disminución del VILI, pero los mecanismos responsables siguen siendo una incógnita.

C) Las consecuencias de la hipercapnia permisiva han sido bien estudiadas, a nivel celular y sistémico, en los pacientes con SDRA. Sin embargo, los numerosos efectos de la acidosis respiratoria que desencadena no han podido ser bien delimitados. En diversas patologías, presentes en muchos pacientes con SDRA, la acidosis está contraindicada, a pesar de que la consideren adaptativa y protectora.

De los dos primeros puntos deducimos que las estrategias de protección pulmonar deben ser consideradas beneficiosas en el cuidado de los pacientes con SDRA. (153) Del tercero que la hipercapnia permisiva no es del todo perjudicial, siempre que controlemos adecuadamente el grado de acidosis tolerable, sobre todo en los subgrupos susceptibles. (154) En cualquier caso el problema de cómo compatibilizar los tres puntos a pie de cama, aún no ha sido resuelto. (155)

Lo razonable sería implantar las estrategias de protección pulmonar para el mantenimiento ventilatorio en los pacientes con SDRA, pero con un estrecho control de la acidosis antes de su compensación por la vía renal. (157)

Tampoco parece claro a partir de qué límite es aconsejable tamponar la acidosis y cuál es el método más idóneo para llevarlo a cabo:

1) El bicarbonato sódico es por económico, es el más utilizado; pero en el marco de la acidosis hipercápnica la administración de bicarbonato puede resultar ineficaz (158)

2) El Carbicarb, asociación de carbonato sódico y bicarbonato a una concentración de 0,33; es una buena alternativa al bicarbonato y provocando menos carga de volumen y sodio, sin embargo no existe evidencia de su utilidad clínica. (161)

3) El THAM (tris-hydroxymethyl-aminomethane), un (162) amortiguador amina que tampoco genera CO₂ ni provoca sobrecarga de sodio, posee mayor capacidad buffer que el bicarbonato. Recientemente se ha recomendando su uso en el ALI. (163)

4) Otra forma de lograr el control de la acidosis respiratoria, sin recurrir a los sistemas buffer que por una causa u otra ofrecen más inconvenientes que beneficios, es aumentando la eliminación del CO₂ mediante una ventilación eficaz que lava el espacio muerto insuflando gas traqueal (TGI). (164) Esta técnica ofrece bastantes ventajas sobre las propuestas anteriores:

La TGI puede iniciarse a la vez que las estrategias de protección pulmonar, controlando desde el inicio la elevación de CO₂ y la caída del pH, hasta que se pongan en marcha los mecanismos de compensación renales. (165)

La TGI no es una técnica nueva, se conoce su empleo en la práctica clínica desde finales de los años 50. Sin embargo no es hasta 1969 cuando aparecen publicados los primeros estudios, cuando Streseman aplica TGI a dos pacientes diagnosticados de ALI y consigue disminuir, tanto la PaCO_2 como el espacio muerto. (166)

La TGI es un gran apoyo a la VM, sobre todo cuando las estrategias de protección pulmonar son puestas en marcha. La TGI no es más que la entrega de un segundo flujo de aire en las vías aéreas centrales, próxima a la carina, bien de forma continua, bien en espiración.

Con ella mejoraríamos la ventilación alveolar: A) El flujo de aire secundario de gas fresco suministrado durante la espiración, que diluye el CO_2 almacenado en el espacio muerto anatómico proximal a la punta del TOT y por lo tanto nos lleva a una reducción en el espacio muerto. B) Debido al alto flujo entregado, se generan turbulencias en la punta del catéter, que realzan la mezcla de gases en regiones pulmonares lejanas a la carina y extraen más CO_2 distal.

Asimismo minimizaríamos el apoyo ventilatorio requerido, a necesitarse menor presión y menor V_t entregado. Se ha demostrado que es una técnica que no excluye ni invalida la utilización de otras estrategias ventilatorias en el ALI/SDRA, por lo que desde la aparición de las estrategias de protección pulmonar,

la TGI ha vuelto a adquirir auge y centra todas las atenciones, principalmente a raíz de los primeros estudios en modelos animales con daño pulmonar, que han puesto grandes esperanzas en el posible papel de la TGI en la práctica clínica. (Ref 167 a 257)

OBJETIVOS

Justificación

Pese a las ventajas y reducción en la mortalidad que ha supuesto el desarrollo de las estrategias ventilatorias, con bajos volúmenes corrientes, en el Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto (SDRA), se presentan situaciones que conllevan a hipercápnia y acidosis respiratoria no tolerables clínicamente.

Ante estas situaciones hemos diseñado el presente trabajo, en el que utilizando una estrategia ventilatoria protectora (protocolo ventilatorio ARSD-net) hemos sumado una estrategia ventilatoria coadyuvante, mediante la Inyección de Gas fresco Intratraqueal (T.G.I.) con el objetivo de producir un lavado de carbónico (CO_2), durante la fase espiratoria, tanto en la vía aérea superior: traquea y bronquios principales, como en el tubo endotraqueal y zona de tubuladura, hasta pieza en T, lo cual nos provocará una reducción del espacio muerto (V_d) y por consiguiente de la fracción de éste con el volumen corriente (V_d/V_t).

El objetivo primario, tras el razonamiento anterior, que nos hemos propuesto es valorar el aumento de la eficacia ventilatoria del sistema (TGI), manteniendo una ventilación con bajos

volúmenes corrientes, al objeto de impedir una hipercapnia o acidosis respiratoria severa, que probablemente ensombrecería el pronóstico de estos pacientes. Asimismo analizaremos, a través de la variables secundarias, la repercusión clínica que el procedimiento nos aporta al tratar de normalizar los parámetros antes mencionados.

VARIABLES PRIMARIAS

Eficacia Ventilatoria

- Descenso de pCO_2
- Variaciones en pH
- V_d y relación V_d/V_t

VARIABLES SECUNDARIAS

- Parámetros de Oxigenación

pO_2

Relación paO_2/FiO_2

- Parámetros Ventilatorios

Presiones en vía aérea

PEEP

- Clínicas

Repercusión Hemodinámica

Gasto Cardíaco, TA, Resistencias, etc.

Otras

- Varias

APACHE, Mortalidad, otras

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio se ha realizado entre Enero 2002 a Enero 2004, en la Unidad de Medicina Intensiva del H. U. La PAZ, que consta de una Unidad de Cuidados Intensivos Polivalente de 20 camas y de una Zona Crítica de Grandes Quemados de 12 camas, tras obtener la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz y la conformidad de la Dirección del Centro.

En el se incluyen pacientes ingresados en nuestra unidad, sometidos a Ventilación Mecánica (VM) y diagnosticados de Síndrome Respiratorio de Distress del Adulto (SDRA) según los criterios de la Conferencia Consenso Europeo-Americana de 1994.

(1)

Todos los pacientes estuvieron sometidos al protocolo ARDSnet modificado de VM para SDRA que aplicamos habitualmente en nuestra unidad:

♦ Empleamos un patrón ciclado por volumen; utilizando un volumen tidal de 7 a 9 mlk peso ideal (volumen espirado sin corrección para gas comprimido).

◊ La frecuencia respiratoria (FR) es variable según la PaCO₂, aceptándose una frecuencia máxima de 30 rpm.

Ajustamos dicha frecuencia según el pH, con el objetivo de mantener el pH entre 7,30 – 7,40:

- Si el pH era superior a 7,40 se disminuía la FR.
- Si el pH estaba entre 7,30 – 7,15 se incrementaba la FR. Hasta el máximo de 30 rpm permitido o bien se procedería a la perfusión de bicarbonato intravenoso.

◊ Si el pH seguía siendo inferior a 7,15 a pesar de las medidas descritas, incrementaremos 1 ml/kg de peso el Vt pautado, controlando la presión meseta, adecuando el Vt a la presión meseta, con un mínimo volumen tidal aceptado de 5 ml/kg sin corrección para el volumen comprimido en las tubuladuras.

Se realizaron controles periódicos (cada 6 horas) de la presión meseta intentando que esta no sea superior a 30 cmH₂O en situación de relajación muscular:

- Reduciríamos 1 mlk de peso el Vt si se alcanzan estas presiones o el pH era mayor de 7,15 – 7,20.
- Incrementábamos 1 mlk de peso el Vt si la presión meseta era inferior a 25 cmH₂O con el paciente relajado.

Pueden tolerarse, con PEEP elevadas (superiores a 15 cmH₂O), incrementos en la presión meseta siempre que se mantenga el régimen de volúmenes tidal pautados.

La relación I/E se mantiene en un rango de 1:2 a 1:1. Se mantendrá una saturación de oxígeno entre el 88% y 95% (pO_2 entre 55 – 85 mmHg), con la pretensión de conseguir un balance razonable entre la fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) y la PEEP pautada, según la relación descrita en el protocolo ARDSnet.

Todos los pacientes estaban sedados con infusión continua de Midazolam (0.3 mg/kg/h iv) más fentanilo (15 ug/kg/h iv) y relajados con cisatracurio (0.06 – 0.18 mg/kg/h iv). Conectados a un respirador Evita® 2 DURA de Drager® en modalidad IPPV con presión inspiratoria pico limitada a 40 cmH₂O

Si algún paciente continuaba mostrando un pH inferior a 7,15 – 7,20 o no conseguíamos mantener la presión meseta en valores inferiores a 35 cmH₂O, nos planteábamos la posibilidad de incluirlos en el protocolo de insuflación de gas traqueal.

1) CRITERIOS DE INCLUSIÓN

A) Cumplir los criterios diagnósticos para el SDRA de la conferencia consenso Europeo-Americana (1

- Insuficiencia respiratoria de comienzo agudo
- Relación presión parcial de oxígeno arterial/fracción inspirada de oxígeno (PaO_2/FiO_2) igual o menor a 200 independientemente de la PEEP aplicada.

Infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax.

B) Mostrar un índice de lesión pulmonar (Score Murray) igual o superior a 2.5. Propuesto por Murray como definición de SDRA en 1998. (283)

C) Imposibilidad de mantener la presión plateau por debajo de 30 ± 2 cm H₂O a pesar de seguir reduciendo el volumen tidal hasta un mínimo de 4-5 ml/kg de peso ideal. (284)

D) Imposibilidad de mantener un pH igual o superior a 7,20, una vez alcanzada la FR máxima de 30 rpm. Es el pH fijado como límite inferior permitido de acidosis. (285)

2) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Inestabilidad hemodinámica durante las 8 horas previas a la realización del estudio, sin necesidad de aumentar el ritmo de infusión de inotropos o de aportar grandes cantidades de volumen para una tensión arterial media adecuada.

No arritmia malignas ni con repercusión hemodinámica.

- No disfunción de ventrículo izquierdo.
 - No presentar hipertermia incontrolable, definida como una curva térmica superior a 38,5° o con repercusión
 - No necesidad de método dialítico que pueda influenciar en la eliminación de anhídrido carbónico.
 - No presentar barotrauma.
 - No presentar Hipoxemia grave, definida por una saturación de O₂ inferior al 80% utilizando una fracción inspirado de O₂ de 1.
- (286)

3) PROCEDIMIENTO

Una vez seleccionados los pacientes en los cuales es imposible mantener un pH superior a 7,20 o una presión plateau inferior a 30 cmH₂O, pero que cumplen los criterios de inclusión, se procede a la aplicación del protocolo de insuflación de gas traqueal (TGI) para el barrido de CO₂ y disminución del espacio muerto en los pacientes diagnosticados de SDRA y sometidos a ventilación mecánica.

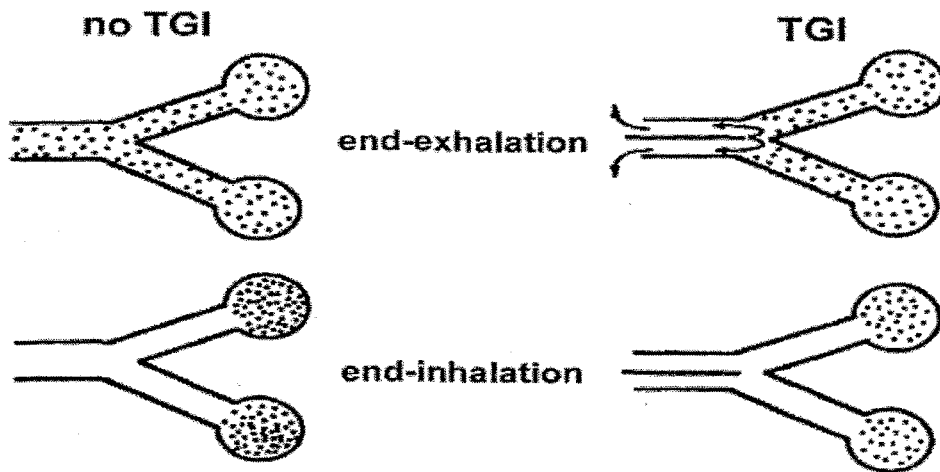
A) CONEXIÓN TGI

En primer lugar procederemos a reemplazar el tubo orotraqueal (TOT) por la Sonda Multicanal de Boussignac (287), TOT especial que intenta evitar la resistencias espiratoria al ahorrar la presencia de un catéter en el interior del TOT; lo cual permite mantener un flujo de aplicación de TGI constante al distribuirse este por múltiples canales. La sonda de Boussignac presenta de 6 a 8 canalículos integrados a lo largo de la pared del TOT, inyectando el flujo de aire fresco por el extremo proximal del TOT a través de estos canalículos, inyectándose a 1.5 cm de la punta del mismo.

Este sistema nos permite:

Monitorizar constantemente la presión a nivel de la carina.

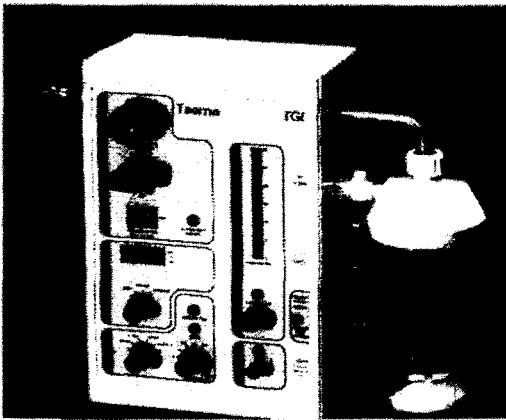
Emplear una estrategia ventilatoria menos agresiva al disminuir la velocidad del gas y tener menos incidencia sobre la mucosa traqueal. (288)



SIN INSUFLACIÓN DE GAS TRAQUEAL (IZQUIERDA) LA VÍA AÉREA CENTRAL CONTIENE CO₂ AL FINAL DE LA ESPIRACIÓN Y ESTE CO₂ ES ENTREGADO AL ALVEOLO EN EL SIGUIENTE CICLO RESPIRATORIO.

CON LA INSUFLACIÓN DE GAS TRAQUEAL EL CO₂ DE LA VÍA AÉREA CENTRAL ES LAVADO DURANTE LA FASE ESPIRATORIA, EVITANDO ASÍ SU PASO A LOS ALVEOLOS DURANTE LA INSPIRACIÓN DEL SIGUIENTE CICLO RESPIRATORIO.

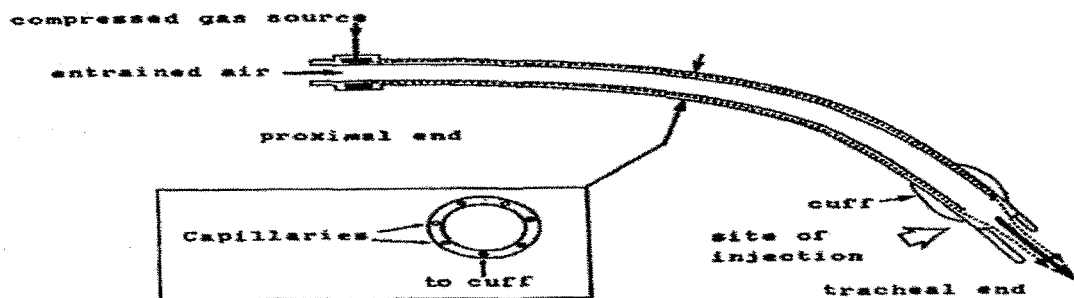
La Sonda de Boussignac, se conecta al respirador convencional (EVITA2 DURA®) por la conexión habitual, y al respirador TGI AIR LIQUID®, por el sistema de inyección. Se suministrarán dos flujos de aire, el pautado en el respirador convencional más el adicional del sistema TGI en fase espiratoria, con un retardo respecto al inicio de la espiración de 60 milisegundos. Para ello es preciso que el sistema TGI esté integrad



Sistema TGI Taema empleado

o en la rama inspiratoria del respirador convencional y sea capaz de interactuar con él, administrando el aire fresco en forma de oxígeno al 100%, al cesar la inspiración, y a los 60 milisegundos del inicio de la espiración.

A su vez el respirador TGI chequeará continuamente la presión del sistema, medida a nivel de la carina traqueal, y si la presión sobrepasara los límites prefijados, la alarma audible de la que está provisto desconectaría automáticamente el circuito TGI en sólo 550 milisegundos.



SECCIÓN ESQUEMÁTICA DE LA SONDA DE BOUSSIGNAC, DONDE SE APRECIA EL LUGAR DE INYECCIÓN EN LA PUNTA PROXIMAL CON LA ENTRADA DE AIRE DEL RESPIRADOR. TAMBIÉN OBSERVAMOS UNA SECCIÓN TRASVERSAL CON LOS CAPILARES INTEGRADOS EN LA PARED.

B) MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA

Se procederá a canalizar la arteria femoral, por la que se introducirá el catéter PV2024L PULSION® que mide la presión y la temperatura arterial, para la monitorización del gasto cardiaco por el sistema PICCO®, y se canalizará una vena central donde intercalaremos el sensor de temperatura que va a detectar el momento de la inyección del bolo de suero frío y su temperatura. El líquido que introduciremos será suero fisiológico (20 ml) a una temperatura inferior a 20°. La curva de temperatura descendente

registrada dependerá del flujo y del volumen a través del que ha pasado el indicador, detectándose con el catéter arterial. De su interpretación se obtienen los datos de: (289) Gasto cardiaco, gracias al método de Stewart-Hamilton y los volúmenes de sangre intratorácica y agua extravascular, los cuales, nos proporcionarán información sobre la gravedad del SDRA, nos servirán como guía del manejo hídrico y nos va a dar medidas más dinámicas y menos invasivas que el catéter de la arteria pulmonar, permitiéndonos medir flujo, precarga, postcarga y contractibilidad.

C) CONTROL CAPNIOGRÁFICO

Procederemos a medir el CO₂ espirado, Endtidal de CO₂ (PETCO₂), intercalando un capnógrafo entre la pieza en Y del respirador y la Sonda de Boussignac, previa calibración del mismo. A diferencia del oxígeno y del nitrógeno, el dióxido de carbono tiene bandas de absorción infrarrojas características, que permiten su medición continua en los gases espiratorios. La medida de la PETCO₂ nos proporcionará una monitorización de la ventilación de los pacientes, tanto de sus condiciones preTGI como tras la instauración de la misma. (290)

Una vez cambiado el TOT por la sonda de Boussignac, conectado el respirador TGI air liquid® e integrado en el circuito inspiratorio del respirador convencional, monitorizado hemodinámicamente el paciente con la canalización del acceso venoso y arterial; calibrados el capnógrafo y el sistema PICCO®,

se dejan transcurrir 30 minutos, como tiempo de estabilización del paciente tras la invasión a la que ha sido sometido para su monitorización, antes de iniciar el protocolo de aplicación de la Insuflación de Gas Traqueal (TGI). (291)

4) PROTOCOLO DE APLICACIÓN DE TGI

Procederemos a monitorizar los siguientes parámetros a la cabecera del paciente:

- Frecuencia cardíaca (FC) y Tensión arterial cruenta.
- Saturación de oxígeno por pulsimetría (SatO2).
- Endtidal de carbónico por capnografía (EtCO2).
- Temperatura central, Gasto Cardíaco (CO) continuo, Resistencia vasculares sistémicas (RVS), Agua extravascular (ELWI) y Sangre intratorácica (ITBI) por el monitor PICCO®.
- Presión del circuito TGI y flujo entregado por el sistema TGI en el respirador TGI air liquid®.

- Presión meseta en la curva de presión/volumen y atrapamiento aéreo mediante pausa al final de la espiración en el respirador Evita2 Dura®.

Y procederemos a calcular:

1) El espacio muerto mediante la relación V_d/V_t , (292). Para calcularlo recogeremos el aire espirado por el respirador en la Bolsa de Douglas y después lo analizaremos mediante capnografía. Calculamos el espacio muerto con el método descrito por Bohr, utilizando la fórmula desarrollada por el mismo y posteriormente modificada por Enghoff: (293)

$$V_d/V_t = \frac{PaCO_2 - PeCO_2}{PeCO_2}$$

◊ Donde V_d/V_t es la relación entre el volumen del espacio muerto fisiológico y el volumen tidal empleado, $PaCO_2$ la presión arterial de dióxido de carbono y la $PeCO_2$ la presión espirada de dicho gas.

3) Mediciones hemodinámicas. Medida del Gasto Cardíaco tanto por termodilución como de forma continua por el sistema PICCO, y la Tensión arterial media (TAM), anotando si ha habido necesidad o no de administrar inotropos y su ritmo de infusión. De esta manera comprobaremos la posterior influencia de los flujos de TGI sobre el CO, TAM, FC y retorno venoso, así como su posible

relación con el grado de atrapamiento aéreo y la presión media alcanzada en la vía respiratoria. (294)

4) A nivel respiratorio procederemos a registrar la condiciones ventilatorias preTGI, especialmente las relacionadas con el set de presiones (presión meseta, presión media, PEEP y autoPEEP), principales parámetros ventilatorios que hemos de monitorizar durante la aplicación de la TGI. La presión inspiratoria pico la tenemos limitada a 45 cmH₂O por protocolo. (295)

Conseguida la monitorización, comenzaremos el protocolo de aplicación de TGI con flujos de 3 lpm, que posteriormente aumentaremos a 6 y 9 lpm, mediante el respirador TGI air liquid®, y mantendremos cada flujo 30 minutos y cumpliremos los siguientes requisitos ventilatorios:

1) Aplicaremos la TGI durante la fase espiratoria del ciclo respiratorio. Si lo hiciéramos de forma continua, abarcando también la inspiración, correríamos el peligro de provocar sobredistensión y aumento de las presiones, principalmente al emplear VM ciclada por volumen. (296)

2) El comienzo de la aplicación de la TGI respecto a la espiración contará con un retardo de 60 milisegundo

3) Procederemos a calcular el atrapamiento. La contribución de la TGI a la hiperinsuflación (autoPEEP) sería la diferencia

entre la presión meseta observada antes de aplicar la TGI y la que alcanzamos tras comenzar con el flujo a 3 lpm; la cantidad de PEEPi que induciríamos al aplicar la TGI la podemos estimar como la cantidad de PEEP externa pautada en el respirador que hay que disminuir para mantener la presión plateau en 30 cmH₂O.

- 4) Una vez reestablecido el valor de presión meseta tras comenzar la aplicación de TGI, nos aseguraremos que la relación I-E del respirador sea 1:2.

Una vez alcanzado el equilibrio con la optimización ventilatoria tras aplicar cada flujo TGI, dejaremos transcurrir 30 minutos para la estabilización del paciente, la cual veremos reflejada en la estabilización de la curva de PETCO₂. Durante ese tiempo chequearemos la presión meseta y no permitiremos que exceda de los 30 cmH₂O prefijados, para impedir la sobredistensión y al final:

Realizaremos una gasometría arterial, para comprobar la eficacia ventilatoria y el intercambio gaseoso. Si el pH superara el valor de 7,40, disminuiríamos la FR en 5 rpm. Si la saturación de oxígeno superara el 95% procederíamos a disminuir la FiO₂ proporcionalmente hasta alcanzar nuestro objetivo: una saturación entre el 88% - 95%.

- ♦ A nivel hemodinámico mediremos el CO y la TAM comprobando la repercusión sobre la hemodinámica del

paciente del aumento de flujos, bien como la necesidad de emplear agentes vasoactivos de novo o de aumentar el ritmo de infusión de los mismos.

◇ Calcularemos la disminución del espacio muerto mediante la capnografía del aire espirado en la bolsa de Douglas.

Todas las determinaciones, se realizarán, tanto en situación basal, como tras la aplicación de los Flujos de TGI, con retardo espiratorio, de 3, 6 y 9 l.p.m. La TGI siempre fue utilizada como coadyuvante a la ventilación mecánica, siguiendo el protocolo ARSD-net para SDRA.

Estadística

Estadística descriptiva: Los datos son presentados como Rangos y/o media +/- desviación estandar ($M \pm SD$). En el análisis estadístico de los Resultados realizaremos tests paramétricos, Anova, porcentajes, Chi2 y coeficientes de correlación entre variables. Consideraremos significación estadística $p < 0,05$

RESULTADOS

En el estudio quedaron incluidos 18 pacientes con una edad media de 48 ± 14 años. Corresponden a 4 mujeres y 14 hombres. El Apache II y la Escala de Murray fueron de 26 ± 4 y $3,5 \pm 0,4$ puntos respectivamente. Los datos individuales y la etiología quedan reflejados en la tabla R-I

De su análisis observamos que el 83% son SDRA primarios (15) y sólo tres presentaban SDRA secundario a sepsis de origen abdominal (2 casos) o a traumatismo torácico (1 caso). El 27% de los pacientes (5) son inmunodeprimidos, dos por infección VIH con criterios de SIDA y tres por neumonía nosocomial, en el contexto de un trasplante de médula ósea y terapia inmunosupresora.

Tanto el índice de lesión pulmonar, reflejado por un score Murray de 3,5 de media, como la distensibilidad pulmonar muy disminuida (inferior a 30) y la relación PaO_2/FiO_2 inferior a 100, en la mayoría de los casos, reflejan la severidad de la afectación pulmonar. Esto junto un APACHE II medio de 26 puntos, confieren a la serie, de pacientes incluidos, una mortalidad esperada superior al 50%. Nuestra mortalidad global fue del 44% (**NS**), quedando reducida al 11% (**p < 0.05**), en aquellos pacientes que fueron incluidos precozmente.

	EDAD	SEXO	ETIOLOGÍA	APACHE II	MURRAY	DESTINO
1	58	V	N. NOSOCOMIAL	20	3	MUERTE
2	48	V	N. COMUNITARIA	25	3,5	MUERTE
3	50	V	N. NOSOCOMIAL	25	3,5	MUERTE
4	54	M	N. COMUNITARIA	20	3	MUERTE
5	40	V	NEUMONÍA EN VIH	28	4	VIDA
6	30	V	POLITRAUMATIZADO C. PULMONAR	34	4	MUERTE
7	56	V	SHOCK SÉPTICO ORIGEN ABDOMINAL	24	3	MUERTE
8	33	V	NEUMONÍA EN VIH	26	4	VIDA
9	74	M	N. NOSOCOMIAL	20	3	MUERTE
10	33	V	N. COMUNITARIA	22	3,5	VIDA
11	20	M	N. NOSOCOMIAL INMUNODEPRIMIDO	30	4	VIDA
12	58	V	N. NOSOCOMIAL INMUNODEPRIMIDO	29	3,5	VIDA
13	59	M	SHOCK SÉPTICO ORIGEN ABDOMINAL	22	3	VIDA
14	75	V	N. COMUNITARIA	25	3,5	MUERTE
15	45	V	N. COMUNITARIA	34	4	VIDA
16	51	V	N. COMUNITARIA	23	3	VIDA
17	35	V	N. NOSOCOMIAL INMUNODEPRIMIDO	28	3,5	VIDA
18	41	V	NEUMONÍA NOSOCOMIAL	25	3,5	VIDA

TABLA R-1: Etiología y características de los pacientes incluidos

Los 18 pacientes incluidos lo fueron en su mayoría, tanto por acidosis respiratoria, con pH inferior a 7,20, como por presentar una presión meseta superior a los 30 ± 2 cmH₂O, límite máximo permitido en nuestro estudio. Todos excepto tres, mostraron una meseta ≥ 35 cmH₂O, presión por encima de la cual la sobredistensión está prácticamente asegurada en el 100% de los casos y sobrepasa los límites recomendados por la conferencia consenso del 93. Siete pacientes (38%) tenían en sangre arterial, un pH < 7,20, controlado parcialmente gracias a la administración de bicarbonato sódico y/o por el aumento de la FR por encima de 30 r.p.m. Dichos pacientes son incluidos en el protocolo por padecer sobredistensión (presión meseta ≥ 35 cmH₂O).

Sentada la indicación (por cumplir criterios de inclusión y ninguno de exclusión) de entrada en el estudio, se procedió a cambio de tubo endotraqueal, por la sonda de Boussignac. No se registro ninguna incidencia en dicho cambio, a pesar de los índices de oxigenación tan bajos, que han sido reseñados anteriormente.

PACIENTES nº	Pr mes cmH2O	pH	FR rpm	PaO2/FiO2	COMPLIANCE ml/cmH2O
1	36	7.21	33	60	20
2	37	7.14	30	80	20
3	35	7.20	34	125	28
4	35	7.19	30	65	29
5	35	7.18	30	100	18
6	41	6.85	35	48	10
7	34	7.18	35	130	28
8	37	7.21	33	95	22
9	39	7.22	32	120	25
10	40	7.21	34	95	27
11	35	7.19	35	118	11
12	34	7.10	35	80	18
13	39	7.20	33	100	14
14	33	7.10	30	130	16
15	38	7.08	32	70	19
16	36	7.19	30	90	18
17	36	7.15	32	85	18
18	38	7.22	38	100	25

TABLA R-II: Pr mes (Presión meseta), pH, FR (frecuencia respiratoria), PaO2/FiO2 (Relación) y distensibilidad pulmonar (Compílance) basal de los 18 pacientes, en situación de ventilación con protocolo ARSD-net y pre-TGI

RESULTADOS Variables Principales

EFICACIA VENTILATORIA

Una vez expuestos los parámetros clínicos, pasamos a mostrar los resultados de las variables principales que nos definirán la eficacia ventilatoria: $p\text{CO}_2$, pH, y los cálculos derivados de la capnigrafía (Relación VD / VT). En la Tabla R-III quedan reflejados , los valores iniciales de $p\text{CO}_2$, en situación basal ($p\text{CO}_2 \ 82 \pm 16$ mmHg), cifras que nos condicionaban en la mayoría de los casos una grave acidosis respiratoria (Rango de pH $6,85 - 7,22$).

Comenzada la aplicación de TGI (con flujos de 3 l.p.m.), las cifras de $p\text{CO}_2$ bajaron a $62,4 \pm 11,5$ mmHg. Este descenso se hizo mas acusado cuando los flujos de TGI aplicados fueron de 6 y 9 l.p.m.; en esta circunstancias los pacientes de nuestra serie alcanzaron unos valores medios de $p\text{CO}_2$ de $55,4 \pm 9,6$ y $45,1 \pm 6,9$ mmHg respectivamente ($p < 0.001$)

En paralelo a esta caída en la cifra de $p\text{CO}_2$, observamos asimismo una bajada mas pronunciada en los valores de CO_2 teleespiratorios o CO_2 end-tidal (Et-CO_2), que nos servían como monitorización control, tal y como queda reflejado en la tabla R-III; sin embargo no procederemos a su análisis, ya que junto a su disminución por la bajada en la paCO_2 , juega un papel muy importante y no cuantificable, la dilución por el volumen de gas fresco espiratorio, exento de CO_2 , utilizado con los flujos de TGI empleados (3, 6 y 9 l.p.m. respectivamente).

	BASAL		GI 3 lpm		TGI 6 lpm		TGI 9 lpm	
	PCO2	EtCO2	PCO2	EtCO2	PCO2	EtCO2	PCO2	EtCO2
1	78	70	64	43	57	38	49	32
2	85	60	61	36	54	27	46	22
3	75	62	59	38	53	29	48	22
4	80	70	69	45	58	33	49	26
5	69	61	58	34	50	27	40	21
6	135	70	90	37	75	30	55	24
7	68	62	60	45	51	32	47	24
8	69	60	43	34	40	29	38	20
9	74	66	65	37	62	23	55	19
10	69	54	48	32	43	30	37	18
11	93	66	65	35	52	28	48	22
12	105	70	80	43	72	34	56	29
13	75	54	50	32	43	28	36	21
14	82	73	70	42	63	38	31	48
15	91	65	72	38	62	31	49	31
16	75	61	60	39	51	26	42	22
17	90	64	64	31	53	24	48	19
18	65	45	45	33	40	26	38	21

TABLA R-III: En mm Hg quedan expresados tanto la pCO₂, como la end-tidal de CO₂ (Et-CO₂), en el aire espirado. En los distintos pacientes estudiados. Los datos se exponen en situación basal y con flujos de TGI de 3, 6 y 9 l.p.m.

EFICACIA VENTILATORIA

	BASAL	TGI 3 lpm	TGI 6 lpm	TGI 9 lpm
pH Rango	6,85 – 7,22	7,10 – 7,40	7,20 – 7,42	7,30 -7,48
pCO2 mmHg	82±16	62,4±11,5	55,4±9,6	45,1±6,9 (2)
Ratio VD/VT	0,77±0,04	0,65±0,07	0,57±0,07	0,48±0,09 (2)

TABLA R-IV.- Cuadro resumen de los parámetros de eficacia ventilatoria. El pH (valor logarítmico) queda reflejado en Rango. Los valores de pCO2 y Vd/Vt como M±SD

(*) $p < 0,05$

(1) $p < 0,01$

(2) $p > 0,001$

El espacio muerto disminuye, como queda reflejado en la Tabla R-IV, desde un valor medio de $0,77 \pm 0,04$ en situación basal a $0,48 \pm 0,09$ ($p < 0,001$), con la aplicación de TGI a 9 lpm; este valor está por debajo de 0,55, valor crítico, por encima del cual la mortalidad de pacientes con SDRA aumenta exponencialmente con el incremento del espacio muerto.

Esta eficacia ventilatoria, manifestada por la reducción en el V_d/V_t , conlleva a una bajada en las cifras de pCO_2 , con similar soporte ventilatorio y por ende a una mejoría del pH, en estos enfermos. En nuestra serie hemos pasado de un rango de pH de 6,85 – 7,22, en situación basal a prácticamente normalizarse (pH 7,30 – 7,48) con flujos espiratorios retardados de TGI de 9 l.p.m., tal y como queda reflejado en Tabla R-IV

RESULTADOS

Variables Secundarias

A) Oxigenación y parámetros ventilatorios

La TGI provoca una ganancia neta a nivel de oxigenación, aumentando la pO2 más de un 25%, pasando de una paO2 basal media de 73 mmHg a un valor superior a 100 (103 mmHg), a pesar de una disminución de la fracción inspirado de O2 (FiO2) pautada en el respirador, de 0.8 a 0.6; todo ello sin presentar correlación significativa con el atrapamiento aéreo (aumento de la PEEP intrínseca, ni con la presión media en la vía aérea, ya que se pautaron modificaciones en la FR, en orden a bajarla, al ir disminuyendo la cifra de pCO2, como ha quedado reflejado anteriormente. Esta ganancia en la oxigenación, es expresada en relación paO2/FiO2, dados los diferentes porcentajes de O2 inspirado empleados.

	BASAL	TGI 3 lpm	TGI 6lpm	TGI 9 lpm
FiO2 Rango	0,7 - 0,95	0,6 – 0,8	0,55 – 0,7	0,5 –0,65
paO2/FiO2	90±25	122±35	138±41	160±44

En cuanto a los parámetros ventilatorios, en la Tabla R- VI y siguientes quedan reflejadas las presiones medias, PEEP extrínseca

aplicada y PEEPi o total, al sumar el posible atrapamiento, tanto en situación basal como con los distintos flujos de TGI empleados. En el estudio por protocolo limitábamos la presión pico a 40 cms de H₂O y aceptábamos, por modificación de volumen tidal, 30 ± 2 cms de H₂O de Presión meseta; por protocolo asimismo se empleaba una relación I/E de 1 / 2 y la Frecuencia Respiratoria quedaba establecida en 30 rpm, si previamente era superior, o se dejaba la misma FR, si ésta era inferior a 30 rpm al comenzar a aplicar TGI.

La aplicación de TGI, como puede observarse en las Tablas, no supuso variaciones estadísticamente significativas en los niveles de PEEPt (). En cambio, si hubo una caída en la Presión media de la vía aérea durante la aplicación de TGI; no entramos en el análisis de dicha caída, dado que en la misma han podido jugar factores como la variación de la FR u otros no contemplados.

BASAL

PAC nº	Pr meseta	PEEP e	PEEP t
1	18	12	14
2	22	12	16
3	20	12	16
4	18	12	14
5	22	13	14
6	22	10	14
7	25	18	22
8	20	12	14
9	20	10	18
10	25	15	16
11	21	10	15
12	20	13	15
13	18	8	10
14	17	5	15
15	20	12	15
16	20	10	14
17	22	13	15
18	22	12	16

TABLA VI: Corresponde a las presiones medias (PM), PEEP extrínseca (PEEPe) y PEEP total (PEEP t) en cms de H2O

TGI 3 lpm

PAC nº	P. meseta	PEEP e	PEEP ti
1	17	11	15
2	18	10	15
3	21	11	16
4	15	10	16
5	18	10	10
6	14	6	14
7	26	18	23
8	20	11	14
9	20	8	14
10	22	15	17
11	16	5	14
12	20	9	16
13	12	7	10
14	12	0	7
15	16	11	13
16	15	8	12
17	20	10	15
18	20	12	16

TABLA VII: Corresponde a las presiones medias (PM), PEEP extrínseca (PEEPe) y PEEP total (PEEP t) al incrementarse a la PEEPe la PEEPi o PEEP intrínseca. Las cifras de presión quedan expresadas en cms de H2O

TGI 6 lpm

PAC nº	P. meseta	PEEP e	PEEP t
1	18	9	14
2	16	7	15
3	18	10	15
4	16	8	14
5	18	7	12
6	13	4	14
7	22	15	20
8	20	5	12
9	18	6	14
10	21	13	19
11	13	0	14
12	18	5	15
13	13	4	10
14	11	0	8
15	16	6	13
16	15	5	13
17	17	6	16
18	20	10	18

TABLA R-VIII

TGI 9 lpm

PAC nº	P. meseta	PEEP e	PEEP t
1	17	6	15
2	15	3	14
3	17	6	16
4	13	6	11
5	18	3	14
6	15	3	15
7	22	13	18
8	21	3	15
9	18	6	14
10	21	13	19
11	13	0	14
12	17	2	16
13	12	0	10
14	11	0	9
15	15	4	13
16	14	0	11
17	15	3	16
18	20	10	18

TABLA R-IX: Corresponde a las presiones medias (PM), PEEP extrínseca (PEEPe) y PEEP total (PEEP t) al incrementarse a la PEEPe la PEEPi o PEEP intrínseca, de los 18 pacientes incluidos, con TGI a 9 lpm. Las cifras de presión quedan expresadas en cms de H2O

B) Datos hemodinámicos

Las tomas hemodinámicas fueron registradas, en situación basal y tras la aplicación de la TGI, en los periodos sucesivos con flujos crecientes de 3, 6 y 9 L/min, bien de forma convencional o a través de la monitorización PiCCO-R, la mayoría de la ocasiones. Los datos principales obtenidos quedan reflejados en la tabla **R-X**.

TABLA X: Valores hemodinámicas obtenidos

CO: Gasto Cardíaco en L/min. TAM: Tensión arterial media en mmHg.

(*) Pacientes con perfusión de NorAdrenalina

BASAL TGI 3 LPM GI 6 LPM TGI 9 LPM

nº	CO l/min	TAM mmHg	CO l/min	TAM mmHg	CO l/min	TAM mmHg	CO l/min	TAM mmHg
1*	8	87	7,6	82	7,6	87	8	70
2*	8,7	85	8,5	85	8	80	7,5	78
3	8,4	80	8	86	8,3	87	7,3	81
4*	9	80	8,5	80	7,9	80	7	78
5	10	85	10	80	10	80	9,5	80
6*	8	85	7,8	84	7,9	82	8	80
7*	5	59	5,1	72	4,7	75	4,7	73
8	11	100	11	96	11,5	100	8,5	90
9	9,2	80	9	90	8,8	88	8,9	80
10	11	100	10	90	8	98	8	98
11*	8,3	80	8,15	77	7,8	76	7,8	76
12*	9	85	8,9	85	9,2	88	9	86
13*	7	80	6,9	78	6,9	77	7,1	84
14*	6,3	78	5,8	77	5,7	80	5,2	85
15*	9	85	8,5	82	8,5	80	8	80
16*	8	80	8	79	8	80	7,5	79
17*	9,4	90	9	89	8,3	87	8,6	86
18	11	76	12	79	11,7	79	11,7	79

Doce pacientes presentaban shock distributivo con necesidad de infusión de inótrupos (noradrenalina). Dos de ellos en la fase tardía de una sepsis con gasto cardiaco bajo. Todos tenían un índice de sangre intratorácica, en límites normales, inferior a 1100 ml/m², por lo que quedaba descartado el fallo ventricular izquierdo, como causa de hipoxemia en el contexto del SDRA.

Al iniciar la TGI, y conforme incrementamos el flujo de lavado espiratorio, se apreció un ligero deterioro hemodinámico, disminuyendo el CO en 13 de los pacientes (72%) y permaneciendo sin cambios en los 5 restantes. El descenso del gasto cardiaco desde la cifra basal (preTGI) hasta que alcanzamos el máximo flujo fue inferior a un litro: de $8,40 \pm 1,58$ a $7,65 \pm 1,32$ L/min, siendo estadísticamente significativo sólo al alcanzar el flujo de 9 l.p.m. en TGI, con respecto al valor basal ($p=0,004$). No hubo diferencias estadísticas sin embargo entre valores intermedios.

En los pacientes que no precisaron inótrupos antes del inicio del estudio, la caída en el CO, no representó un deterioro hemodinámico clínicamente significativo y en ninguno de ellos hubo que emplear vasotensores. Doce pacientes (66%) requerían Nor-Adrenalina para mantener la presión de perfusión, antes del inicio del protocolo TGI. En cinco de ellos no fue necesaria un incremento

de dosis y en los otros 7 pacientes se elevó la perfusión media de de 18 ml/h a 23 ml/h. Cinco, no precisaron más dosis para mantener la TAM, pero otros siete, (39% del total) sí, siendo el aumento estadísticamente significativo ($p=0,007$), pero clínicamente irrelevante. La disminución de la TAM arterial media de 82,80 mmHg a 80,66 mmHg, coincidiendo con el máximo flujo de la TGI, no es significativa y quedo corregida, por el aumento de la dosis de inotropos y/o incremento de la fluidoterapia, en los 7 pacientes antes reseñados, cuando fue necesario.

Como resumen de los Resultados, podemos concluir que la La TGI nos permite disminuir las necesidades ventilatorias del paciente, al disminuir la FR, junto con una importante reducción de las presiones (19% la presión meseta y del 25% la presión media) aumentando la eficacia ventilatoria alveolar con tendencia al normalizar el intercambio gaseoso y mejoría de los parámetros de oxigenación, como hemos visto. Ante estos resultados, lo que comenzó como un estudio piloto (recortado en el tiempo) para valorar eficacia ventilatoria y disminución en el espacio muerto, nos hizo replantearnos la terapia con aplicación precoz y

prolongada en el tiempo en los últimos 10 pacientes con el flujo de TGI mas adecuado, según los patrones gasométricos. El tiempo de aplicación en estos pacientes fue de 36 horas a 6 días, iniciándose la retirada de la TGI conforme a la evolutividad del paciente. En estos casos mejoró la supervivencia a día 28 ($p < 0,05$), como ya ha quedado comentado.

Durante ese periodo de tiempo la aplicación de la TGI no interfirió con el cuidado normal de los pacientes por parte de personal de enfermería en cuanto al lavado, aspiración de secreciones, realización de placas de Rx, u otras técnicas.

Se detectaron dos episodios de semiobstrucción de la sonda por el aumento de presiones en el respirador TGI y la desconexión automática del sistema; se solucionó con lavados y no obligaron al recambio del TOT, ni tuvieron repercusión en el enfermo. El principal problema técnico que sufrimos fue la ruptura del vaso humidificador en tres ocasiones pacientes, que obligó a suspender la técnica transitoriamente, hasta su solución.

DISCUSIÓN

El cuidado de los pacientes con fracaso multiorgánico (FMO) supone aún un reto para los intensivistas y crea no pocas dificultades. Mientras su etiología continúa siendo desconocida, uno de sus rasgos característicos, el desarrollo de una respuesta inflamatoria sistémica desenfrenada y persistente, no va a poder ser neutralizado por los mecanismos de control del huésped, al ser superados, bien por un daño masivo o por daños de menor intensidad repetidos. 297

Frecuentemente el pulmón es el primer órgano que falla, creando la necesidad de iniciar el soporte ventilatorio o de continuar con él si había sido previamente establecido. Y aunque en la mayoría de los casos se llega a identificar el factor precipitante de dicho fallo - un foco infeccioso o inflamatorio -, en un buen número de pacientes no queda suficientemente explicado el motivo de su progresión.298

A pesar del avance experimentado en cuanto al soporte y tratamiento del paciente crítico, la mortalidad del SDRA continúa siendo alta, y mueren muchos más pacientes de FMO que de

hipoxia, pudiendo la VM aumentar el daño pulmonar y provocar inflamación sistémica. 299

Si se confirmara la hipótesis de que la causa del daño es la VM, habría que admitir también su relevante papel tanto en el inicio como en la propagación de la respuesta inflamatoria sistémica, y así, si mejoramos las estrategias del soporte ventilatorio podríamos reducir la incidencia de FMO. Sin embargo, es difícil asegurar en pulmones dañados de forma heterogénea que todas las unidades van a beneficiarse por igual de una estrategia no dañina o protectora.

Tras veinte años de trabajo, los investigadores coinciden con los clínicos en que el SDRA es una inflamación pulmonar.

Estudios histopatológicos, completados con el análisis del lavado broncoalveolar, demuestran la presencia de un gran número de células inflamatorias (neutrófilos, monocitos, macrófagos, etc.), citoquinas proinflamatorias y neutrófilos citotóxicos que liberan sus productos dentro de los espacios alveolares. 301

Todo esto, junto con el hallazgo de un daño evidente localizado en la interfase epitelio-endotelio del pulmón, sugiere que el mecanismo principal de la lesión inducida por el respirador (VILI) es por un daño alveolar agudo.302

Pero aunque estos hallazgos experimentales sobre el daño microvascular inducido por el respirador no han sido demostrados ni se ha concretado tampoco su trascendencia en la clínica, excepto en el ARDSnet, los intensivistas han ido tomando conciencia sobre los potenciales efectos adversos de la VM.

Así, la VM con Vt elevados, práctica habitual en la mayoría de las unidades de cuidados intensivos, está siendo revisada e incluso abandonada tras los últimos estudios. Pues hay evidencias de que el edema y el daño, pulmonares, son más una consecuencia del volotrauma que del barotrauma, durante la VM.³⁰³

Al no ser el daño pulmonar un proceso uniforme, con el establecimiento de la VM se produce una distribución desigual de la ventilación.

Gatinoni demostró que el pulmón de SDRA contiene zonas sanas, tejido reclutable y tejido enfermo que no responde a los cambios de presión. Las unidades sanas representan el 20-30% del total de las unidades pulmonares y dan lugar al concepto pulmón de bebé, "baby lung" o pulmón retraído.

La mayor parte de la VM empleada para el mantenimiento de estos pacientes iría a reclutar y a las unidades sanas, donde provocaría sobredistensión, esta sobredistensión regional también podría empeorar una lesión ya existente.³⁰⁴

De la misma forma, el cierre cíclico de las unidades aéreas terminales, empeora la lesión en pulmones dañados; y a pesar de ser un fenómeno ya conocido desde hace tiempo, se le ha dado más importancia al intercambio gaseoso que al establecimiento de un nivel de PEEP superior a la presión correspondiente al volumen de cierre de estas unidades, con objeto de disminuir el Shunt.³⁰⁵

Se ha demostrado, recientemente, que un nivel apropiado de PEEP previene el daño pulmonar porque estabiliza las unidades terminales y disminuye la fracción pulmonar sujeta al sufrimiento del cierre-apertura cíclico durante la VM de pacientes con SDRA. Por ello, el único modo de evitar el daño pulmonar, tanto por bajo como por alto V_t , sería fijar un nivel de PEEP suficientemente elevado como para asegurarnos que estamos por encima del punto de inflexión inferior y reducir posteriormente el V_t a fin de reducir el riesgo de la sobredistensión. ³⁰⁷

Con dicha estrategia Roupie, a partir de 32 cmH₂O de presión meseta, encontraba el punto de inflexión superior en el 80% de los pacientes. Para mantener la ventilación en la parte lineal de la curva de P/V tuvo que disminuir el V_t hasta 5,5 ml/Kg, lo que llevó consigo un aumento de la PaCO₂.

Ranieri también observó que con PEEP de 10 cmH₂O se produce sobredistensión si se ventila con V_t "normales", superiores a 10 ml/Kg. Al reducir el V_t a 5-8 ml/kg generó un gran reclutamiento.

Todas las estrategias que ayudan a colocar la VM en la parte lineal de la curva P/V originan una disminución manifiesta de la ventilación alveolar por disminución del Vt. Como consecuencia habría una retención mayor de CO₂ (hipercapnia permisiva), que sería consentida porque la acidosis moderada es siempre menos nociva que la sobredistensión alveolar.^{308 - 305}

Las estrategias de la VM, en caso de daño pulmonar agudo, deberían tener más en cuenta la importancia de controlar el volumen al final de la espiración y limitar la presión pulmonar al final de la inspiración, ya que para reducir la distensión pulmonar durante la VM es necesaria una considerable disminución de las presiones aéreas inspiratorias, al ser el principal determinante del volotrauma es el volumen al final de la inspiración, reflejo de la distensibilidad pulmonar total, más que el Vt o la capacidad funcional residual (CFR), que depende de la PEEP. ³⁰⁶

Debemos monitorizar y limitar la presión meseta, es más fiel del volumen al final de la inspiración que la presión inspiratoria pico, intentándola mantener por debajo de 35 cmH₂O, reduciendo si es necesario para ello el Vt hasta valores tan bajos como 4-5 ml/Kg.

Es más recomendable chequear continuamente la presión meseta y mantenerla en valores inferiores a 30 - 32 cmH₂O que monitorizar la curva de P/V y hallar el punto de desinflamamiento,

estrategia limitada por su complejidad técnica, por el consumo de tiempo que requiere y porque es difícil demostrar que prevenga la sobredistensión, cuando se ve en la TAC que a igualdad de presión unas áreas están reclutadas y otras distendidas, no sólo en pacientes distintos sino en el mismo paciente 309

ESTRATEGIAS DE PROTECCIÓN PULMONAR

El pronóstico del SDRA ha mejorado gracias a la aplicación de las estrategias que limitan la presión y el Vt. Esta observación, aceptada por muchos intensivistas antes del estudio ARDSnet, se ha visto respaldada clínicamente tras su publicación, al comprobarse por primera vez, en un estudio aleatorizado y controlado, que el uso de volúmenes bajos es beneficioso (reduce la mortalidad) y que la VM daña el pulmón y aumenta la liberación de mediadores inflamatorios.

El estudio ARDS network 75 muestra una disminución de la mortalidad del 22% con reducir simplemente el Vt de 12 a 6 ml/Kg (en el grupo de Vt bajo la mortalidad es del 31%). Amato 56, con una estrategia similar y la utilización de PEEP elevadas consigue bajar el 47% la mortalidad.

Tras la publicación del estudio ARDSnet se recomienda reducir el Vt en todos los pacientes con SDRA a cifras similares a las utilizadas en el grupo de Vt bajo, ignorando la heterogeneidad

del SDRA, si el volumen y la presión considerados seguros para unos pueden producir sobredistensión en otros. 310

Analizando los resultados anteriores surge la duda de si el Vt de 12 ml/Kg utilizado en el grupo control, tanto del ARDSnet como de Amato, llamado estrategia convencional, refleja realmente el volumen utilizado en la mayoría de nuestras unidades, cuando Jardin en 1993 comprobó que el Vt medio empleado en la VM de pacientes con SDRA es de 9 ml/Kg frente a los 15 ml/Kg utilizados en 1981.⁵³

Por ello algunos autores aseguran que los estudios de Amato y network reflejan más el efecto perjudicial de Vt de 12 ml/Kg que el beneficioso de Vt rutinarios bajos de 6 ml/Kg; Los pacientes no incluidos en el grupo control de Vt de 12 ml/Kg, en el estudio ASDRnet, fueron ventilados con Vt de 10,3 ml/Kg, en las mismas unidades de intensivos, y tuvieron una mortalidad menor que los del grupo de 12 ml/Kg y muy cercana a los del grupo de intervención (6 ml/Kg).³¹⁰

Incluso un metaanálisis reciente de los cinco estudios que emplean Vt bajos para ventilar a pacientes con SDRA encuentra un aumento de la mortalidad en el subgrupo de los ventilados con volúmenes muy bajos. Centrándose la discusión no en si hay que reducir el Vt de 12 ml/Kg, sino en si es prudente disminuir el Vt por debajo a 8 ml/Kg, anteponiendo dicha reducción al mantenimiento de la presión meseta en cifras inferiores a 32 cmH2O. 312

Si analizamos los cinco estudios sobre empleo de Vt bajos podemos deducir que lo perjudicial es tolerar valores de presión meseta que excedan de 34-35 cmH2O, límite que ya nos aconsejaban en la conferencia consenso del 93 superar. ¹

En los tres ensayos que fracasan al tratar de demostrar el beneficio de los Vt bajos sobre la mortalidad, los valores de presión meseta son de 28 cmH2O en el grupo de intervención y de 31 cmH2O en el de control. En los dos que demuestran beneficio, son de 29 cmH2O en el grupo de Vt bajo y superiores a 34 cmH2O en el grupo control de Vt de 12 ml/Kg.

Es más, los pacientes del grupo control del estudio ARDSnet, antes de la aleatorización eran ventilados con un Vt de 600 ml, con lo que alcanzaban una presión meseta de 30,5 cmH2O. El ventilarlos con 12 ml/Kg supuso un aumento del 18% del Vt y una presión meseta de 36,5 cmH2O, lo cual aumentó la mortalidad, pues las estrategias utilizadas eran claramente lesivas. ³¹⁴

También difiere, y bastante, el grado de acidosis consentido. En el grupo ARDSnet se mantuvieron el pH y la PaCO2 casi normales mediante el aumento de la FR. Incluso, llegaron a retirar a los pacientes del grupo de Vt bajos si su pH disminuía por debajo

de 7,15, no contabilizándose en el análisis final los efectos adversos de la acidosis respiratoria en el grupo de Vt bajo como son el incremento de las necesidades de diálisis y sedo-relajación, que se asocian con un empeoramiento de los resultados. 87

Así, Con la evidencia existente en la literatura, debemos ventilar a nuestros pacientes con SDRA sin intentar sobrepasar presiones mesetas de 30 ± 2 cmH₂O, límite que se asocia claramente a una disminución de la mortalidad y por encima del cual aumenta la posibilidad de provocar daño pulmonar. Si esto no es posible debemos reducir el Vt hasta valores de 6 ml/Kg. Reducciones mayores no sólo no benefician sino que empeoran el pronóstico.

Los volúmenes bajos pueden originar el colapso de la vía aérea y empeorar el intercambio gaseoso, ya de por sí comprometido por la hipercapnia. Debemos asegurar, pues, un nivel de PEEP suficientemente alto para evitar el aumento del Shunt y los futuros daños en la membrana alveolocapilar debidos a las fuerzas de cizallamiento. 311

El precio a pagar por esta hipoventilación es la acidosis respiratoria por retención de CO₂; valores de pH de 7,15-7,20 son generalmente bien tolerados por la mayor parte de los pacientes, siempre que no existan contraindicaciones. Por debajo de 7,15 los efectos secundarios de la acidosis contrarrestan el beneficio de la

ventilación mecánica limitada por volumen (V_t bajo) y por presión (meseta <32 cmH₂O). ³¹⁶

Las estrategias destinadas al control de la acidosis, aumento de la FR e infusión de bicarbonato, son válidas sólo ante cifras moderadas de pH. En caso de acidosis grave, al caer el pH por debajo de 7,15, no sólo no resultan efectivas, sino que pueden aumentar el daño inducido por el respirador a nivel de las células del epitelio alveolar, aumentar la liberación de citoquinas o producir sobredistensión por favorecer el atrapamiento. ³¹⁷

INSUFLACIÓN DE GAS TRAQUEAL

Todas estas recomendaciones están presentes y se cumplen en nuestro estudio sobre la aplicación de la TGI traqueal en pacientes diagnosticados de SDRA y sometidos a VM con volumen controlado y presión limitada. Técnica especialmente indicada como auxiliar de la VM empleada en el SDRA, para controlar la acidosis respiratoria y para disminuir el coste de presión que supone la

normoventilación de estos pacientes con mala distensibilidad del parénquima. Y que permite:

A) Utilizar volúmenes tan bajos como 6 ml/Kg evitando con ello el volotrauma, que es la causa más importante de daño inducido por el respirador (VILI) y nexo de unión entre el SDRA y el FMO.

B) Mantener la presión meseta, máximo exponente de la distensibilidad pulmonar, en valores de 30 ± 2 cmH₂O en todos los pacientes. Este límite, difícil de lograr muchas veces incluso reduciendo el Vt, es el mayor determinante de la mortalidad en enfermos con SDRA.

C) Conseguir un correcto intercambio gaseoso. Con aplicar únicamente TGI espiratoria a 3 lpm conseguimos que el 88% de los pacientes alcance un pH superior al valor crítico de 7,20, por debajo del cual los efectos perjudiciales de la acidosis contrarrestan el efecto beneficioso de los volúmenes bajo.

D) Disminuir el espacio muerto, unos de los principales indicadores del pronóstico del SDRA y cuyos valores elevados se correlacionan de manera fiable con el aumento de la mortalidad.

Limitamos la aplicación de la TGI a la fase espiratoria (TGIE) porque la mejoría de la eficacia ventilatoria y sus beneficios, se

consiguen en esta fase, proporcionando su máximo beneficio en la disminución del CO₂ con menor entrega de gas traqueal respecto a la continua, donde su uso puede acrecentar en exceso el riesgo de sobredistensión por aumento de las presiones inspiratorias.

Con la TGIe limitamos el riesgo de sobredistensión, eliminando la necesidad de restringir el flujo TGI siempre que ajustemos el set de presiones o el Vt pautado para un nivel constante de autoPEEP. Esto nos permite incrementar, si fuera necesario, el flujo TGI, máximo determinante de la eficacia de la técnica.

La TGIe nos facilita el manejo del fallo respiratorio grave al permitirnos disminuir las presiones requeridas y limitar la hipercapnia.

La aplicación de la TGIe añade sin embargo ciertos inconvenientes técnicos. No basta con colocar un catéter dentro de la tráquea, el sistema TGI debería integrarse en el circuito del respirador convencional, al igual que nuestro sistema de aplicación TGI air liquid ®, para sensor y reconocer el inicio y el final de la fase inspiratoria.

Al estar nuestro sistema TGI coordinado con el respirador, el flujo se interrumpe en inspiración, permitiéndonos las condiciones

estáticas necesarias para realizar las mediciones de presión al final de la inspiración (presión meseta) y al final de la espiración (autoPEEP).

El sistema TGI ser capaz además de testar la presión generada y el volumen entregado, independientemente del respirador. De reconocer cualquier aumento de la presión pulmonar y desactivar el sistema antes de que se generen efectos catastróficos en el pulmón. Como ocurrió en nuestros dos casos de semiobstrucción de la sonda de Boussignac, que fueron rápidamente detectados por el set de alarma del sistema TGI.

Pero la industria no se implica en el desarrollo de nuevos prototipos de TGI, ya que su mercado potencial es insignificante. Recordemos que solamente un pequeño porcentaje de pacientes que requieren VM van a desarrollar ALI o SDRA. De éstos otro porcentaje más pequeño aún va a retener CO₂ al aplicar las estrategias de protección pulmonar y todavía serán menos los pacientes cuyo pH no pueda controlarse optimando la VM, aumentando la FR o perfundiendo bicarbonato. ¿Qué nos queda entonces? Sinceramente, un porcentaje testimonial, casi anecdótico, insuficiente a todas luces para convencer a las casas comerciales.

El beneficio de la TGI espiratoria sería máximo si no se opusiera significativamente al flujo espiratorio del respirador. Por eso si limitáramos el empleo de la TGI al periodo tardío de la

espiración, aplicando un retardo respecto al inicio de 0,6 milisg, lograríamos disminuir la exposición traqueal a la vez que mantendríamos su eficacia, pues la eliminación del CO₂ ocurre durante el final del 60% de la espiración.

Al aplicar la TGIe con retardo evitamos que la mayor parte del flujo entregado, al encontrarse con la oposición del gas espirado por el respirador, se desplace hacia atrás y la inyección se realice fuera de la vía aérea; asegurándonos su aplicación dentro del espacio muerto anatómico.

La TGIe con retardo resulta más eficaz en la dilución del gas cargado de CO₂ en el espacio muerto proximal. Al inyectar el flujo TGI se forman turbulencias mixtas con el gas alveolar, produciéndose un desplazamiento y una dilución del CO₂ del espacio muerto. La efectividad de esta dilución es menor si la descarga del flujo TGI coincide con la espiración del respirador, aumentando la dilución exponencialmente conforme el respirador disminuye su flujo espiratorio.

Al coincidir la aplicación del flujo TGI con un menor flujo espiratorio del respirador, el retardo permite la propagación del flujo más allá del punto de inyección a lo largo del árbol traqueobronquial, aumentando la efectividad del lavado. Al aplicar la TGI después del periodo "flujo cero" del respirador y estar vaciado completamente el pulmón, se genera un pequeño flujo

inspiratorio de gas que se añade al Vt entregado por el respirador, y este Vt adicional aumenta la ventilación minuto.

Conseguimos inyectar en el periodo de "flujo cero" del respirador y penetrar más allá del punto de inyección, incrementando el volumen del lavado espiratorio, aplicando TGIe con retardo de 0,6 milisg y pautando una relación I:E de 1:2.

Además logramos una menor duración de la TGI, disminuyendo con ello el atrapamiento, el daño de la mucosa del árbol respiratorio y los microtraumatismos por velocidad de eyección del gas. Todo ello manteniendo la eficacia del lavado, incluso aumentándola, según las características mecánicas del sistema.

A) NORMALIZACIÓN DEL INTERCAMBIO GASEOSO

Nuestro estudio demuestra que en pacientes con SDRA, en los que se aplican estrategias de protección pulmonar con VM controlada por volumen y presión limitada, podemos mantener el pH y la PaCO₂ en unos valores de normalidad y seguridad, independientemente del flujo que apliquemos, si combinamos la optimación de la VM con TGIe más retardo.

Para asegurar la eficacia TGI no deberían superarse FR de 30 rpm, al existir una relación inversa entre FR elevadas y PaCO₂, conforme incrementamos la FR se provoca un menor lavado de CO₂ en cada ciclo, disminuyendo la ventilación proximal. Menores FR y mayores tiempos espiratorios favorecen la disminución del espacio muerto y el barrido de CO₂.

Además, si la FR supera la 30 rpm corremos el peligro de dificultar el vaciamiento pulmonar y provocar atrapamiento aéreo, aumentando las presiones.

Tampoco deberíamos permitir relaciones I:E inferiores a 1:2, ya que cuanto mayor sea la relación I:E, el lavado del espacio muerto proximal será casi completo y alcanzaremos la misma efectividad con menores flujos. Si disminuimos la relación de 1:2 o la invertimos, para alcanzar la misma eficacia deberíamos utilizar flujos cercanos a 20 lpm, aumentándose la posibilidad de provocar efectos perjudiciales sobre el atrapamiento y la hemodinámica al producirse una espiración incompleta y un aumento de volumen pulmonar al final de la espiración.

La TGI debe incluir siempre el periodo espiratorio final. Con ello reemplazamos más gas del espacio muerto proximal, sustituyéndolo por otro más limpio de CO₂ antes de la siguiente inspiración, aumentando la eficiencia del lavado, pues más del 75% de la ventilación adicional proporcionada por la TGI surge de la dilución del gas proximal.

La eficacia de la TGI también viene determinada por el volumen de gas inyectado, así a mayores flujos mayor lavado. Nosotros con tan sólo 3 lpm logramos un pH de seguridad, en la mayoría de los pacientes; con 6 lpm normalizamos el intercambio gaseoso, y con 9 lpm incluso tendríamos que disminuir los parámetros ventilatorios en algunos pacientes. Esto es debido a la relación casi curvilínea que presenta la PaCO₂ con la ventilación minuto. De este modo, pequeñas mejoras de la ventilación alveolar disminuyen la hipercapnia, sin necesidad de emplear flujos elevados. Por encima de los 9 lpm, aun combinando la TGI con optimización de la VM, las ganancias son muy modestas y no significativas, aumentando el riesgo de efectos secundarios.

Si bien la acción predominante de la TGI es la reducción de la PaCO₂ (del 45% total en nuestro estudio), al lavar el espacio muerto proximal, existen otros mecanismos adicionales que contribuyen a ello:

- A) La salida del gas a gran velocidad por los catéteres rectos y de pequeño calibre presentes en la pared de la sonda de Boussignac, genera turbulencias y remolinos más allá del punto de inyección; éstas turbulencias aumentan la mezcla del gas distal y eliminan más CO₂. Dicho efecto jet distal depende de una compleja interacción entre el flujo del catéter, la fase espiratoria pulmonar y la mecánica pulmonar, variando de un paciente a otro.
- B) El uso de flujos bajos de TGI daría lugar a un espacio muerto negativo, que unido a las turbulencias de la mezcla de aire generadas por el efecto jet, mejoraría la efectividad de la ventilación.

Si comparamos la eliminación de CO₂ y el aumento de pH de nuestro trabajo con el de otras publicaciones sobre TGIE e hipercapnia permisiva en pacientes con SDRA, observamos cómo hasta con flujos menores obtenemos sensiblemente mejores resultados.

La aplicación de TGIE a 15 lpm permite disminuir el 30% de la PaCO₂, mientras que en otros estudios, con un flujo de 6 lpm logran una disminución del 20%. Nosotros conseguimos una reducción superior (45%), alcanzamos valores casi normales PaCO₂ (47 mmHg), y normalizamos el pH (> 7,35).

El lavado del CO₂ presente en el espacio muerto proximal a cargo de la TGI, es más efectivo en condiciones de hipercapnia permisiva que en VM normocápnica. Por ello, las estrategias de protección pulmonar que provocan hipoventilación alveolar son el marco ideal para aplicar la insuflación de gas traqueal, cuya efectividad aumenta cuanto mayores sean los valores preTGI de la PaCO₂ y del espacio muerto.

Paralelamente al descenso de la PaCO₂ después del barrido del CO₂ y la disminución del espacio muerto, observamos una normalización del pH, que al igual que la PaCO₂ está influenciado por el flujo empleado. Con tan sólo 3 lpm nos permite obviar los efectos nocivos de la acidosis, que influirían negativamente en la eficacia del empleo de los Vt bajos, observados en los estudios franceses y canadienses, al elevar el pH a 7,20 y casi normalizarlo con 6 lpm.

Muchos de nuestros enfermos, junto al empeoramiento de su mecánica pulmonar presentan hipoxemia, sepsis, fallo renal, anemia, enfermedad cardíaca, hipertensión pulmonar, acidosis metabólica, etc., condiciones en las que cualquier grado de acidosis no sólo no es aconsejable sino que estaría contraindicada. En estas situaciones, a la vez que instauramos las estrategias de protección pulmonar y empleo Vt bajos, podríamos aplicar la TGI para limitar el grado de acidosis permitido, al comprobarse que:

Aumenta el Shunt pulmonar y disminuye la oxigenación, tanto mayor cuanto mayor sea el grado de acidosis permitido, siendo más acusado este empeoramiento del intercambio gaseoso en pacientes sépticos. Otros dos efectos bien conocidos son el crecimiento de la incidencia de fallo renal con necesidad de diálisis y la mayor necesidad de relajación de los pacientes que se encuentran en los grupos de mayor acidosis, situaciones ambas que empeoran el pronóstico.

La hipercapnia induce además daño alveolar a nivel de las células epiteliales, vía óxido nítrico dependiente, al amplificar la producción de NO y de otros nitroderivados secundarios. La hipercapnia modula la señal normal a nivel celular, empeorando tanto la estructura como la función celular a nivel pulmonar.

Está también contraindicada en toda patología aguda del sistema nervioso central y en pacientes politraumatizados con traumatismo craneoencefálico asociado a contusión pulmonar grave, donde la hipercapnia conlleva hipertensión intracraneal por incremento del flujo sanguíneo cerebral.

B) MONITORIZACIÓN DE LA EFICACIA

Podemos monitorizar la eliminación de CO₂ del espacio muerto por la TGI a tiempo real si aplicamos capniografía al gas

exhalado (PetCO₂); la eficacia de la TGI en mejorar la ventilación alveolar depende de la cantidad de CO₂ que pueda ser eliminado del espacio muerto proximal antes del siguiente ciclo, y esta concentración de CO₂ en el espacio muerto instrumental puede ser medida por capniografía.

Existe una buena correlación entre la disminución del CO₂ y la de la endtidal de CO₂:

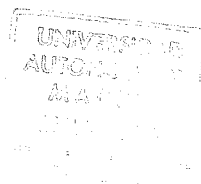
Cuanto menor sea el valor de la endtidal mayor es la eficacia de la disminución de PaCO₂, sirviéndonos de indicador semicuantitativo de la eficacia del lavado.

También puede usarse para calibrar el lavado espiratorio: valores muy bajos indicarían que el lavado espiratorio del CO₂ es casi completo y no se va a ver modificado por nuevos incrementos de flujo.

La fracción de alveolos no perfundidos puede estimarse por la fórmula:

$$PaCO_2 - PetCO_2 / PaCO_2$$

Relación que puede ser medida fácilmente a pie de cama con sólo analizar la capniografía y realizar una gasometría arterial, de



modo que un aumento de la fracción de alveolos no perfundidos sugiere una menor eficacia de la TGI. Si bien esta correlación entre PaCO₂ y PetCO₂ en pacientes sometidos a VM es pobre, y peor cuanto más graves estén los pacientes, podemos emplear la capniografía para optimar el flujo de lavado como un sustituto no invasivo de los gases arteriales.

En nuestros resultados apreciamos cómo la disminución de la PetCO₂ es paralela a la de la PaCO₂ y se mantiene con los distintos flujos; al contrario de lo observado por Hess y Hoffman, que encuentran que las variaciones de la PetCO₂ indican de forma errónea el cambio de la PaCO₂ en el 43% de los pacientes y la correlación ente los valores basales se perdería si se variasen los parámetros ventilatorios.

C) INTERACCIÓN CON EL SISTEMA DE PRESIONES

Las presiones más importantes en el cuidado ventilatorio de los pacientes con SDRA son la presión inspiratoria, la presión meseta y la PEEP, viéndose todas ellas afectadas por la aplicación de la TGI, aplicada con flujos de tan sólo 6 lpm.

En nuestro trabajo mantenemos fija la presión inspiratoria pico al limitarla a 40 cmH₂O junto con la presión meseta que se mantiene constante durante todo el estudio en 30 cmH₂O, siendo la única variable la PEEP pautada en el respirador en función del

atrapamiento aéreo que provoquemos por los distintos flujos de TGI.

Otros componentes, como el V_t (6 ml/Kg), FR (< 30 rpm) y relación I:E (1:2), que pueden afectar igualmente al sistema de presiones tampoco se modifican durante la aplicación del protocolo, así todo aumento de presiones sería provocado por la hiperinsuflación dinámica.

Pero la variable crítica no es la presión meseta, sino la transpulmonar, que es la presión aérea durante la pausa al final de la inspiración menos la presión pleural. Con presiones transpulmonares de 30-35 cmH₂O un pulmón normal alcanzaría su máxima distensión. Si asumimos que la presión pleural es 0 cmH₂O, una presión pleural de 35 cmH₂O podría causar distensión.

Esta presión varía en el SDRA de unos pacientes a otros por la propia heterogeneidad del síndrome. Pacientes con SDRA por problemas no pulmonares, como una sepsis de origen abdominal o rigidez de la caja torácica, presentan una elevada presión pleural; en tales circunstancias la presión meseta puede sobrepasar los 35 cmH₂O sin causar sobredistensión.

Cada vez más, en algunos estudios se marcan como objetivo mantener una presión meseta de 25 cmH₂O, basándose en los cálculos de la curva de presión-volumen, que demuestran que el punto de inflexión superior se situaría en torno a 26 ± 6 cmH₂O en

pacientes con SDRA y ventilados con V_t de 10 ml/Kg (superiores a los 8.6ml/Kg que se utilizan de media), resultando una presión meseta superior 32 cmH₂O en el 80% de los pacientes.

El límite de presión meseta, tras el análisis de los estudios sobre la utilización de bajos V_t y los que utilizan la curva presión-volumen para ajustar tanto el V_t como el nivel óptimo de PEEP, debería estar situado en 30 ± 2 cmH₂O, al ser ya presiones superiores a 34 cmH₂O claramente perjudiciales.

Antes de empezar el estudio, todos nuestros pacientes presentaban presiones meseta superiores a 32 cmH₂O (media de 37 cmH₂O), igual que en los grupos controles de Amato y ARDSnet. AL aplicar la TGIe podemos disminuir la presión meseta el 20%, manteniéndola durante todo el estudio en 30 cmH₂O. Así, junto a la normalización en el intercambio gaseoso la TGI es una herramienta útil y eficaz que potencia las estrategias de protección pulmonar, siendo en sí misma protectora.

El mantener una presión meseta de seguridad se ve dificultado por la aparición de atrapamiento aéreo, principal efecto secundario de la TGI, y que está presente en todas las modalidades de aplicación. Para contrarrestar esta autoPEEP se han propuesto numerosas alternativas, según se aplique la TGI con VM controlada por volumen o presión, de forma continua o espiratoria, etc; siendo lo más eficaz aplicar la TGI en fase espiratoria y con retardo.

El atrapamiento puede chequearse fácilmente a la cabecera del paciente, pues da lugar a un aumento de la PEEP total (PEEP pautada en el respirador + autoPEEP o PEEPi), que se detectaría con sólo aplicar pausa espiratoria al final de la espiración. También esta autoPEEP produciría un aumento de la CRF y, en consecuencia, sobredistensión, que se vería reflejada en la elevación de la presión meseta.

Esta hiperinsuflación pulmonar puede detectarse también por las cifras de PetCO₂; el atrapamiento aumentaría la contribución alveolar al espacio muerto disminuyendo la eficacia de la TGI al tener menos CO₂ que lavar. En condiciones normales la PETCO₂ tiende a disminuir paralelamente a la eliminación del CO₂ del espacio muerto. Una pérdida de la ganancia del valor absoluto de PetCO₂ nos estaría avisando de que la efectividad de la TGI es menor y se está viendo afectada por el desarrollo de autoPEEP.

El desarrollo de PEEPi fue fácilmente detectable en nuestro estudio. Pues, al mantener constantes todos los parámetros ventilatorios, identificamos cualquier aumento de la presión meseta y de la CRF. Lo solucionamos disminuyendo la PEEP pautada en el respirador, de 2 a 8 cmH₂O de media, hasta conseguir restaurar el valor de presión meseta deseado, manteniendo invariable la PEEP total (**Richecoeur**)

Nuestros hallazgos son consecuentes con lo publicado en la literatura; con un descenso total de la PEEP pautada en el respirador de 7,8 cmH₂O, siendo la disminución para cada flujo de aplicación de 2,2 cmH₂O (3 lpm), 2,8 cmH₂O (6lpm) y 2,6 cmH₂O (9lpm).

Al mantenerse constante la contribución de la TGI al atrapamiento al aumentar el flujo, si disminuyéramos como Nahun en 2-3 cmH₂O la PEEP externa (Nahun) con cada aumento del flujo, mantendríamos constante la CFR.

Igual que la presión meseta descendió el 19% y se mantuvo sin variaciones durante todo el estudio, la presión media de la vía aérea disminuyó el 25%. Esta disminución de la presión media junto al empleo de Vt bajos, nos puede inducir a pensar que se provocaría inestabilidad alveolar, desreclutamiento y colapso de la vía aérea. Al lograr mantener la PEEP total en 14 cmH₂O durante todo el estudio es bastante improbable que se produzca desreclutamiento, incluso reforzaríamos el posible efecto protector de la TGI al asociarlo con el de la PEEP sobre el daño alveolar agudo.

Todos los pacientes presentan sobredistensión previa al inicio de la TGI. Si disminuimos la presión media de la vía aérea y mantenemos una PEEP total de 14 cmH₂O lograremos que los pacientes pasen de estar por encima del punto de inflexión superior

a permanecer en la parte lineal de la curva presión-volumen, logrando un reclutamiento máximo.

Logramos mantener un nivel de PEEP igual de elevado que los alcanzados en los grupos de intervención de Amato y ARDSnet, beneficiándonos del posible efecto protector del empleo de PEEP elevada en el SDRA, papel que todavía está por determinar y establecer.

Estos datos, unidos a la disminución de las necesidades ventilatorias que se producen al reducir la ventilación minuto (VE), justifican la aplicación precoz de la TGI, no sólo como técnica coadyuvante de la VM sino también como técnica protectora, que favorece la eficacia de las estrategias de protección pulmonar, al permitirnos:

El único estudio que investigó la utilización de la TGI como técnica protectora, logró disminuir la duración de la VM en neonatos con enfermedad pulmonar hialina, a dos días, frente a los ocho que necesitaron en el grupo ventilado con estrategia convencional. Además la TGI nos permite limitar la hipercapnia, controlando el aumento de la PaCO_2 , mientras se mantienen constantes el V_t y la VE, disminuyendo de esta forma las fuerzas de distensión durante la VM. Si comparamos dos modelos de

ventilación en perros con SDRA, según se aplique o no la TGI, conseguiremos igual eficacia ventilatoria al aplicar la TGI con el 35% del V_t requerido y el 70% de la presión al final de la inspiración.

D) DISMINUCIÓN DEL ESPACIO MUERTO

Descrito por Enghoff en 1938 como el volumen ineficaz o la fracción de aire inspirado que no extrae CO_2 de la circulación pulmonar y no participa en el intercambio gaseoso, eliminándose sin modificaciones, está compuesto por tres compartimentos:

A) El aparato, de poca importancia en el adulto, incluye las tubuladuras, el TOT, respirador, etc. Se incluye en el anatómico

B) El anatómico está influenciado por los cambios del volumen pulmonar, distensibilidad, FR y Pr intratorácica.

C) El alveolar, directamente relacionado con la efectividad de la perfusión pulmonar.

Y es una fracción de la ventilación alveolar difícil de medir y una monitorización objetiva de la progresión de la enfermedad poco estimada en UCI por el tiempo que consume y las dificultades técnicas que crea.

El volumen normal del espacio muerto (V_d/V_t) es de 150 ml y su relación normal en pacientes sin patología pulmonar varía entre 0,2 y 0,35.

En pacientes sometidos a VM se produce un aumento del V_d/V_t por incremento de la ventilación de áreas pulmonares no dependientes de la gravedad (zona I de West) a la vez que se produce una elevación de la presión alveolar, que puede superar a la presión capilar y disminuir la perfusión alveolar; por ello no es frecuente encontrar una relación inferior a 0,4, considerándose aceptable en pacientes sometidos a VM valores entre 0,4 y 0,5.

Estas anormalidades del flujo pulmonar y del daño a nivel de la microcirculación son hechos clínicos característicos del daño pulmonar en el ALI/SDRA. Si el flujo sanguíneo pulmonar se ve comprometido en regiones pulmonares bien ventiladas, se producirá un aumento del espacio muerto, que sugerirá un empeoramiento de la capacidad del pulmón para extraer CO_2 .

Así en el SDRA el espacio muerto total está dominado por el compartimento alveolar. Se trata de regiones normoventiladas, pero hipoperfundidas, que generan un gas alveolar pobre en CO_2 ,

siendo improbable que la TGI sea efectiva cuando el componente alveolar, como oposición al anatómico, sea el predominante.

Al instaurar las estrategias ventilatorias protectoras, empleo de V_t bajos e hipercapnia permisiva, el componente anatómico proximal pasa a dominar el espacio muerto total frente al alveolar. Siendo la hipercapnia permisiva el marco ideal para la aplicación del lavado del espacio muerto proximal mediante la TGI, y así, cuanto más CO_2 tengamos mayor será el lavado.

La TGI fue desarrollada para permitir la disminución del espacio muerto fisiológico durante la VM y controlar la presión, precisamente, la capacidad de la TGI para reducir el CO_2 se basa en su poder para disminuir el espacio muerto. Los cambios dependerán de los valores iniciales del V_d/V_t ; así, para valores superiores a 0,7 el porcentaje de disminución de CO_2 aumentará de manera sustancial.

♦ El lavado del CO_2 del espacio muerto permitiría disminuir el V_t , la FR y la ventilación minuto; o sea, reducir los requerimientos ventilatorios y obtener un aceptable intercambio gaseoso.

Conforme el espacio muerto se libera de CO_2 , la eficacia de la TGI para extraer dicho gas disminuiría al ir ganando peso de nuevo el componente alveolar

Pero la TGIe, al extraer el gas cargado de CO₂ que ocupa el espacio muerto proximal, traslada la interfase entre el gas fresco inspiratorio y el gas espiratorio cargado de CO₂ a la parte distal de la traquea. Este desplazamiento distal de la interfase junto al efecto jet de las turbulencias de aire a alto flujos provoca mayor extracción distal de CO₂, manteniéndose la eficacia.

El Vd/Vt también nos puede servir para monitorizar el atrapamiento aéreo, principal efecto secundario de la TGI. En caso de atrapamiento, aumentaría el peso del espacio alveolar en el componente total del espacio muerto, reduciéndose la eficacia de la TGI para extraer CO₂ y disminuir el espacio muerto, que como vemos son inseparables.

En nuestro estudio la ganancia se mantuvo durante todas las fases de aplicación, siendo improbable que se produjera atrapamiento.

Al aplicar la TGI con arreglo al protocolo, logramos disminuir el 40% del espacio muerto, pasando de 0,77 a 0,48; valor inferior a 0,5 y que se considera normal en los pacientes sometidos a VM. Dicha disminución fue estadísticamente muy significativa y presentó una gran correlación con la disminución del CO₂ ($r=0,85$ / $p=0,0001$) y la normalización del pH ($r=0,68$ / $p=0,005$)

Cada vez hay más estudios que afirman que la fracción del espacio muerto es un indicador pronóstico precoz en el SDRA del adulto.

En los últimos años se ha fracasado en el intento de establecer factores de riesgo de muerte en el SDRA. Estas variables independientes asociadas a mortalidad, como sepsis, disfunción de órganos sistémicos, edad, cirrosis, etc., que son cualitativas y no específicas de las anormalidades fisiopatológicas pulmonares.

Si bien los índices de hipoxemia, como la PaO_2 , FiO_2 y la relación PaO_2/FiO_2 , se pensó inicialmente que eran buenos marcadores pronósticos, después se ha visto que no son variables independientes asociadas al riesgo de muerte si se miden tempranamente en el curso del SDRA.

El espacio muerto es significativamente mayor en los pacientes que mueren de SDRA que en los supervivientes (0,63 frente a 0,54 respectivamente) y el riesgo de muerte aumenta conforme la fracción del espacio muerto aumenta (por cada 0,05 de ganancia aumenta el odds ratio de muerte el 45%). Siendo una variable independiente que se asocia estrechamente con el incremento de riesgo de muerte en los análisis de regresión múltiple.

Sin verse afectada esta asociación entre fracción de espacio muerto y riesgo por el uso de las estrategias de protección pulmonar de empleo de V_t bajo; junto con la acidosis hipercápnica, el aumento del espacio muerto contrarrestaría el efecto beneficioso de mantener presiones mesetas de 30 ± 2 cmH₂O.

Con la TGI logramos una disminución del espacio muerto por debajo de 0,57, fracción por encima de la cual el aumento de la mortalidad es exponencial con el aumento del espacio muerto; consiguiéndose un valor final de espacio muerto de 0,48, prácticamente normal.

La disminución del espacio muerto lograda con la TGI no haría más que reforzar la idea del empleo de la misma como técnica de protección pulmonar, principalmente en las fases tempranas del SDRA, sobre todo en los pacientes con SDRA grave y cuando el espacio muerto es superior a 0,6.

Clásicamente, el aumento del Shunt con la hipoxemia era considerado la anormalidad fisiológica más temprana en el SDRA. Ahora se sabe en esos estadios de la enfermedad que también está aumentado el espacio muerto. Esto nos sugiere la existencia de un daño en los capilares pulmonares secundario a mecanismos trombóticos e inflamatorios, obstrucción del flujo sanguíneo pulmonar y áreas con una relación ventilación-perfusión alta, reflejo del empeoramiento del intercambio gaseoso.

Recientes estudios han demostrados que los pacientes muertos por SDRA, en comparación con los supervivientes, presentan niveles más altos de IL-6 y del antígeno Von Willebrand, marcadores de daño endotelial, tanto en el líquido del edema pulmonar como en el plasma.

En consecuencia, el aumento del espacio muerto nos daría a entender la magnitud del daño pulmonar en la interfase epitelio-endotelio y el empeoramiento de la oxigenación y la alteración de la eliminación de CO₂, dos características presentes en la fase temprana del SDRA.

E) OTROS EFECTOS DE LA TGI

E.1) SOBRE LA OXIGENACIÓN

Gracias a la TGI obtuvimos una mejoría franca de la oxigenación, que nos permitió disminuir la FiO₂ empleada de 0,77 a 0,6 y pasar de una PaO₂/FiO₂ de 90, a 160. Junto a un aumento total de la PaO₂, a pesar de la disminución de la fracción inspirada de O₂, del 25%.

Si revisamos la literatura, nos daremos cuenta de que los estudios que hablan del efecto de la TGI sobre la oxigenación llegan a conclusiones contradictorias, siendo la opinión más generalizada que si el V_t y CFR se mantienen constantes no se produce mejoría de la oxigenación; existiendo una buena

correlación entre la mejora de oxigenación y el aumento de la presión de la vía aérea.

Aunque hay estudios que relacionan esta ganancia con el aumento de la CRF y de la presión de la vía aérea; en algunos pacientes el aumento de la CRF coincide con una reducción de la oxigenación debida, seguramente, a la sobredistensión secundaria al atropamiento aéreo. El aumento de la CRF mejoraría la oxigenación si produce reclutamiento

Otros intentan explicar este incremento por medio de la ecuación del gas alveolar y la mejoría de la ventilación alveolar que se produce al aplicar TGI y la disminución del Shunt. Igual que la hipercapnia permisiva provoca hipoxemia al desplazar el aumento de CO₂ al O₂ a nivel alveolar, al disminuir la PaCO₂ hasta niveles próximos a la normalidad, con la TGI, el O₂ sustituiría al CO₂, según la ecuación

$$PaO_2 = PiO_2 - PaCO_2 / RQ$$

Otra explicación podría ser que sin la TGI el aire del espacio muerto proximal es rico en CO₂, el cual es continuamente reinhalado al alveolo en cada ciclo respiratorio; al aplicar TGI es sustituido por un aire fresco, sin CO₂ y rico en O₂ (la mayoría de los sistemas TGI aplican O₂ puro), que posteriormente se reinaría al alveolo.

No parece que nuestra ganancia de oxigenación fuera debida al aumento de la CRF - en todos nuestros pacientes la presión media de la vía aérea disminuyó -, ni tampoco a la aplicación de la TGI con O₂ al 100%, - pues ésta se llevó a cabo en la fase espiratoria y ocupó el 40% final de la espiración-, luego el volumen de O₂ entregado fue mínimo. Nuestra ganancia de la oxigenación puede deberse a:

- A) Por disminución de la sobredistensión; al disminuir la presión media de la vía aérea y mantener una presión meseta de 30 cmH₂O. Antes del inicio del protocolo TGI la presión meseta media es de 37 cmH₂O, estarían los pacientes por encima del punto de inflexión superior de la curva presión volumen.
- B) Al disminuir la sobredistensión y mantener la PEEP total, provocamos reclutamiento alveolar, manteniendo a los pacientes por debajo del punto de inflexión superior de la curva presión volumen, en la parte lineal.
- C) Secundario a la mejoría de la ventilación alveolar por la ecuación del gas alveolar.

E.2) SOBRE LA HEMODINÁMICA

La aplicación de la TGI indujo un ligero deterioro hemodinámico, con disminución del CO en el 72% de los pacientes, siendo esta caída inferior a un litro y alcanzando significación estadística al aplicar el máximo flujo de 9 lpm. La tensión arterial media se mantuvo constante y no existió repercusión en la FC.

Este descenso del gasto no nos planteó la necesidad de administrar inótrupos si los pacientes no los habían requerido previamente al inicio del estudio. Es mas, cuando partíamos de una situación en la que ya los estaban recibiendo, en cinco de los doce pacientes no hubo que aumentar las dosis de los mismos.

Esta disminución del CO y de la TAM no se correlacionó con la PEEP total alcanzada durante nuestro estudio.

En los diferentes trabajos realizados, existen pocas referencias a la repercusión hemodinámica debida a la aplicación de la TGI, estando los efectos hemodinámicos directamente relacionados con el flujo, como observamos en nuestro estudio: a mayor flujo mayor descenso del gasto cardiaco. Descenso que afectaría también a la FC, a la presión media en la arteria pulmonar y al índice de trabajo del ventrículo derecho.

Estos efectos no parecen hallarse condicionados por la disminución del retorno venoso secundario al atrapamiento aéreo y

al aumento de las presiones intratorácicas; de hecho, en nuestro estudio disminuye la presión media.

Como quiera que la hipercapnia provoca un estado hiperadrenérgico que estimula el aumento del gasto cardiaco, la normalización de la PaCO₂ y del pH, podría explicar el descenso del CO observado en nuestros pacientes, al no variar en nuestro trabajo la PEEP total, el tiempo inspiratorio y el Vt, disminuyendo la presión media de la vía aérea.

Y a pesar de la levedad, serían más sensibles a este descenso del gasto cardiaco los pacientes que padecen shock desde el estadio basal preTGI y necesitaríamos administrarles dosis mayores de inótropos para estabilizarlos. No así en los que desde el principio gozan de una hemodinámica normal. En todo caso en nuestro estudio la repercusión hemodinámica ha sido clínicamente irrelevante

No es objetivo de este trabajo el estudio de la mortalidad a los 28 días, que fue del 44%, similar a la esperada por Apache II y por Score Murray que la situarían en el 55%. Sin embargo cuando la TGI ha sido aplicada precozmente, sí hemos observado una reducción ($p < 0,05$). Creemos sin embargo que estos resultados deben de ser tomados con cautela.

La TGI tampoco es una técnica exenta de posibles complicaciones: El principal peligro es la obstrucción del sistema, que causaría sobredistensión y dañaría el pulmón, provocando neumotórax, embolismos aéreos venosos o alteraciones hemodinámicas. Tan sólo en dos de nuestros pacientes tuvimos que lamentar una obstrucción del TOT, complicación rápidamente detectada por el set de alarma del respirador TGI.

Otro posible daño ocurriría a nivel de la mucosa bronquial debido al impacto directo del chorro de aire o por un efecto "látigo" de la punta del catéter, cuando se utilizaron flujos altos. Este efecto puede evitarse mediante el uso de la sonda de Boussignac, que integra canalículos en la pared del TOT para la inyección del flujo TGI. Asimismo deberíamos proporcionar al sistema una adecuada humidificación, sobre todo cuando trabaja con mayores flujos de gas. Pues el gran peligro del uso prolongado de la TGI es la retención y sequedad de las secreciones. Y justamente fue el elemento de humidificación de nuestro sistema el que más problema nos creó, por la rotura del vaso humidificador en cinco pacientes, debida quizás a la manipulación a la que fue sometida para rellenar con suero fisiológico.

CONCLUSIONES

- 1) La TGI, tal y como la hemos utilizado, es un método seguro, no complejo y de gran utilidad, utilizado como terapia coadyuvante a la Ventilación Mecánica con técnicas protectoras (bajos volúmenes corrientes) en el SDRA.**
- 2) El procedimiento ha demostrado una gran eficacia disminuyendo, con los mismo parámetros ventilatorios, el cociente medio V_d/V_t de $0,77 \pm 0,04$ a $0,48 \pm 0,09$ ($p < 0,001$)**
- 3) Esta disminución en el V_d/V_t tradujo una tendencia significativa a la normalización de la cifras de pCO_2 y pH**
- 4) El procedimiento produjo asimismo, una ganancia significativa en la oxigenación valorada por el cociente paO_2/FiO_2**

- 5) La aplicación de flujos de TGI, con retardo espiratorio tal y como lo hemos realizado, no supuso un incremento significativo en los valores de "atrapamiento" aéreo, produciéndose incluso una caída significativa en la presión media de la vía aérea.**
- 6) El procedimiento fue bien tolerado hemodinamicamente**
- 7) En el global de nuestra serie, no hubo diferencias significativas en la mortalidad, con respecto a la esperada. Sin embargo si obtuvimos una disminución de la misma ($p < 0,05$), cuando la TGI fue aplicada de forma precoz.**

Madrid , Mayo 2004

BIBLIOGRAFIA

- 1) BERNARD GR. ARTIGAS A, BRIGHAM KL ET AL. REPORT OF THE AMERICAN-EUROPEAN CONSENSUS CONFERENCE ON ARDS: DEFINITIONS, MECHANISMS, RELEVANT OUTCOMES AND CLINICAL TRIAL COORDINATION. INTENSIVE CARE MED. 1994;20:225-32
- 2) ASBAUGH DG. BIGELOW DW, PETTY TL ET AL. ACUTE RESPIRATORY DISTRESS IN ADULTS. LANCET. 1967;2(7511):319-323
- 3) WARE LB. MATTHAY MA. THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. N ENGL J MED. 2000;342:1334-49
- 4) PELOSI P. SANDIFORD P, PROVINCE MA ET AL. PULMONARY AND EXTRAPULMONARY ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME ARE DIFFERENT. EUR RESPIR J SUPPL. 2003;42:48S-56S.
- 5) CHENG IW. BAGLIONI F, CROTTI GN, ET AL. ACUTE LUNG INJURY AND THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. CRIT CARE CLIN. 2003;19:693-712
- 6) RUBENFELD GD. IDER TU, ET AL. EGGERTS GH, SNEPIDEMIOLOGY OF ACUTE LUNG INJURY. CRIT CARE MED. 2003;31:S276-84
- 7) BERRIOS JC. HUND FG, DASTA JH, ET AL. MECHANICAL PROPERTIES OF ALVEOLAR EPITHELIAL CELLS IN CULTURE. J APPL PHYSIOL 91:65-73
- 8) DOS SANTOS CC. SMITH JR, SHANNIMOD FG, ET AL. CELLULAR RESPONSES TO MECHANICAL STRESS: INVITED REVIEW: MECHANISMS OF VENTILATOR-INDUCED LUNG INJURY: A PERSPECTIVE. J APPL PHYSIOL. 2000;89:1645-1655
- 9) ZHANG H. WOLFE K, LEWIS DF, ET AL. CONVENTIONAL MECHANICAL VENTILATION IS AS WITH BRONCHOALVEOLAR LAVAGE-INDUCED ACTIVATION POLYMORPHONUCLEAR LEUCOCYTES. ANESTHESIOLOGY. 2002;93:1422-1433
- 10) RAIMONDI GA. NAMBA FG, KALDAWI R, ET AL. GAS EXCHANGE IN ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. MEDICINA (B AIRES). 2003;63:157-64
- 11) MICHAUD G. THORESEN M, RUTHE DF, ET AL. MECHANISMS OF VENTILATOR INDUCED LUNG INJURY: THE CLINICIAN'S PERSPECTIVE. CRIT CARE 2003;7:209-10
- 12) GATTINONI L. D'ANDREA HG, TORRESIN FG, ET AL. ADULT RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME PROFILES BY COMPUTED TOMOGRAPHY. J THORAC IMAGING. 1986;1:25-30

- 13) KOPP R. LACOMIS TR, LASSEN ET AL. EVIDENCE-BASED MEDICINE IN THE THERAPY OF THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. INTENSIVE CARE ME: DOI 10.1007-002-1232-7. PUBLICADO EN INTERNET EL 8-02-2002.
- 14) WEST JB. WEIL,MN., MUSCEDERE TH. CELLULAR RESPONSES TO MECHANICAL STRESS: INVITED REVIEW: PULMONARY CAPILLARY STRESS FAILURE. J APPL PHYSIOL. 2000;89:2483-2489.
- 15) ROUBY JJ. LOW GH, NUNN JH, ET AL. ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME: LESSONS FROM COMPUTED TOMOGRAPHY OF THE WHOLE LUNG. CRIT CARE MED 2003;31:S285-95.
- 16) GATTINONI L. PELOSI TG, OMBINO HJ, ET AL. PHYSIOLOGIC RATIONALE FOR VENTILATOR SETTING IN ACUTE LUNG INJURY/ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME PATIENTS. JAMA. 1993. 1807- 1309.
- 17) SESSLER CN. MECHANICAL VENTILATION OF PATIENTS WITH ACUTE LUNG INJURY CRIT CARE CLIN 1998;14(4):707-729.
- 18) MALARKKAN N. MUIZELAR FG, POTKIN MH ET AL. NEW ASPECTS OF VENTILATION IN ACUTE LUNG INJURY. ANAESTHESIA. 2003;58:647-67
- 19) FRANK JA.MATALON JH, FAHRI TU ET AL. SCIENCE REVIEW: MECHANISMS OF VENTILATOR INDUCED I NJURY. CRIT CARE. 2003;7:233-41
- 20) JUBRAN A. SEEL F, SMITH J, ET AL. ACUTE LUNG INJURY: IS THE INTENSIVE CARE UNIT THE TIP OF THE ICEBERG? CRIT CARE MED. 2003;31:1860-1
- 21) DREYFUS D. BASSET MN, SOLER F ET AL. VENTILATOR-INDUCED LUNG INJURY: LESSONS FROM EXPERIMENTAL STUDIES. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 1998;157(1):294-323
- 22) DREYFUSS D. BIRBARA T, POTL F, ET AL. EXPERIMENTAL CHANGES IN THE ALVEOLO-CAPILLARY BARRIER INDUCED BY ARTIFICIAL BY ARTIFICIAL VENTILATION. SCHWEIZ MED WOCHENSCHR 1997;127:1023-1029
- 23) CHABOT F. ADAMS K, WOOD J ET AL.REACTIVE OXYGEN SPECIES IN ACUTE LUNG INJURY. EUR RESPIR J 1998;11:745-757
- 24) DREYFUSS D. MEAD FR, THEM Y ET AL. DELETERIOUS EFFECTS OF MECHANICAL VENTILATION ON THE LOWER LUNG. REV MAL RESPER. 1995;12:551-557
- 25) MACKLIN MT. MACKLING HF. MALIGNANT INTERSTITIAL EMPHYSEMA OF THE LUNGS AND MEDIASTINUM AS AN IMPORTANT OCCULT COMPLICATION IN MANY RESPIRATOY DISEASES AND OTHER CONDITIONS: AN INTERPRETATION OF THE CLINICAL LITERATURE IN THE LIGHT OF LABORATORY EXPERIMENT. MEDICINE. 1944;23:281-352
- 26) LAWRENČE RD. MONTGOMERY HJ, NIBBLET G ET AL. RESPIRATOR-INDUCED PNEUMOTHORAX AND SUBCUTANEOUS EMPHYSEMA: EXPERIMENTAL OVERINFLATION OF CADAVER LUNGS. J FORENSIC SCI 1974;19(3):548-556.

- 27) ZWILLICH CW. COMPLICATIONS OF ASSISTED VENTILATION: A PROSPECTIVE STUDY OF 354 CONSECUTIVE EPISODES. AM J MED 1974;57(2):161-170
- 28) DE LATORRE FJ. SOLWER H, ARGIRAS D ET AL. INCIDENCE OF PNEUMOTHORAX AND PNEUMOMEDIASTINUM IN PATIENTS WITH ASPIRATION PNEUMONIA REQUIRING VENTILATORY SUPPORT. CHEST. 1977;72(2):141-144
- 29) PETERSEN GW. VAN GOLDEN MJ, MORETTI FG, ET AL. INCIDENCE OF PULMONARY BAROTRAUMA IN MEDICAL ICU. CRIT CARE MED 1983;11(2):67-69
- 30) GAMMON RB. VIEIRA MJ, GALLART GH, ET AL. PULMONARY BAROTRAUMA IN MECHANICAL VENTILATION: PATTERNS AND RISK FACTORS. CHEST. 1992;102(2):568-572.
- 31) MEAD J. STRESS DISTRIBUTION IN LUNGS: A MODEL OF PULMONARY ELASTICITY J APPL PHYSIOL 1970;28(5)596-608.
- 32) TEPLITZ C. MOISE RG, BASSET H ET AL. THE CORE PATHOBIOLOGY AND INTEGRATED MEDICAL SCIENCE OF ADULT ACUTE RESPIRATORY INSUFFICIENCY. SUR CLIN NORTH AM. 1976;56(5):1091-1133
- 33) WEBB HH. WHALEN HJ, ROUBY H ET AL. EXPERIMENTAL PULMONARY EDEMA DUE TO INTERMITTENT POSITIVE PRESURRE VENTILATION WITH HIGH INFLATION PRESURES: PROTECTION BY POSITIVE END-EXPIRATORY PRESSURE. AM REV RESPIR DIS. 1974;110(5):556-565.
- 34) TSUNO K. FLANAGAN J, HUND E ET AL. HISTOPATHOLOGIC PULMONARY CHANGES FROM MECHANICAL CHANGES AL HIGH PEAK AIRWAY PRESURES. AM REV RESPIR DIS. 1991;143(5pt1):1115-1120
- 35) KAWANO T. GAZMURY FK, CARDENAS DF ET AL. EFFECT OF GRANULOCYTE DEPLETION IN A VENTILATED SURFACTANT-DEPLETED LUNG. J APPL PHYSIOL 1987;62(1):27-33
- 36) IMAI Y. LEWIS DF, WOOD F, ET AL. INFLAMATORY CHEMICAL MEDIATORS DURING CONVENTIONAL VENTILATION AND DURING HFOV. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 1994;150:1550-1554.
- 37) WHITEHEAD T. DASTA R, SWENSSON F ET AL. THE PULMONARY PHYSICIAN IN CRITICAL CARE: VENTILATOR INDUCED LUNG INJURY. THORAX 2002;57:635-642
- 38) TREMBLAY LN. SMITH G, ADMENTE J ET AL. VENTILATOR INDUCED INJURY: FROM BAROTRAUMA TO BIOTRAUMA. PROC ASS AM PHYSICIANS. 1998;110:482-488.
- 39) ROBERTSON B LUNG SURFACTANT. IN: ROBERTSON B. EDITORS. PULMONARY SURFACTANT. AMSTERDAM: ELSEVIER; 1984.
- 40) MARKOS J. COSTELLO MJ, PRYS-ROBERTS J, ET AL. EFFECT OF POSITIVE END-EXPIRATORY PRESSURE ON LEUKOCYTE TRANSIT IN RABBIT LUNGS. J APPL PHYSIOL. 1993;74:2627-33.
- 41) DREYFUSS D. SOLER FG, CONRAD F, ET AL. OVERINFLATION PULMONARY EDEMA IS NOT RELATED TO LARGE VOLUME SWINGS BUT TO THE LEVEL OF LUNG DISTENSION (ABSTRACT). AM REV RESPIR DIS. 1989;139(4 pt 2):A417

- 42) FISCHER S. MUSCEDERE J, ANDERSON MJ, ET AL. CELL DEATH IN HUMAN LUNG TRANSPLANTATION: APOPTOSIS INDUCTION IN HUMAN LUNG DURING ISCHEMIA AND AFTER TRANSPLANTATION. ANN SURG. 2000;231:424-431
- 43) COSTELLO ML. DASTA J, FISHER TH ET AL. STRESS FAILURE OF ALVEOLAR EPITHELIAL CELLS STUDIED BY SCANNING ELECTRON MICROSCOPY. AM REV RESPIR DIS. 1992;145:1446-55.
- 44) DREYFUSS D. SAUMON R, SOLER N ET AL. MECHANICAL VENTILATION-INDUCED PULMONARY EDEMA: INTERACTION WITH PREVIOUS LUNG ALTERATIONS. AM J RESPIR CRIT CARE MED 1995;151(5):1568-1575
- 45) SANDHARJ E. LASSEN M, POKOERF K ET AL. EFFECTS OF INTERMITTENT POSITIVE PRESSURE VENTILATION ON LUNGS OF NORMAL RABBITS. BR J EXP PATHOL. 1980;61:315-323
- 46) MATTHAY MA. WATLING SM, LACOMIS DF, ET AL. FUTURE RESEARCH DIRECTIONS IN ACUTE LUNG INJURY: SUMMARY OF NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE WORKING GROUP. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 2003;167:1027-35
- 47) MUSCEDERE JG. ROTHE YU, MADIAS FG, ET AL. TIDAL VENTILATION AT LOW AIRWAY PRESSURES CAN AUGMENT LUNG INJURY. AM J RESPIR CRIT CARE MED 1994;149(5): 1327-1334
- 48) COLMENERO R. BARBAS FG, CARVAHLO GH ET AL. LOW TIDAL VOLUME VENTILATION REDUCE LUNG WATER IN PORCINE PULMONARY EDEMA. AM J RESPIR CRIT CARE MED 1997;155:964-970.
- 49) VLAHAKIS NE. WEXESL KJ, KRASNET M, ET AL. STRETCH INDUCES CYTOKINE RELEASE BY ALVEOLAR EPITHELIAL CELLS IN VITRO. AM J PHYSIOL. 1999;277:167-73
- 50) DREYFUS D. RICARD GH, SAUMON JH ET AL. BAROTRAUMA IS VOLTOTRAUMA, BUT WHICH VOLUME IS THE ONE RESPONSIBLE? INTENSIVE CARE MED. 1992;18(3):139-141
- 51) GREENFIELD LJ. ANG WC, WEIL MN, ET AL. TEFFECT OF POSITIVE PRESSURE VENTILATION ON SURFACE TENSION PROPERTIES OF LUNG EXTRACTS. ANESTHESIOLOGY. 1964;25:312-316
- 52) CORBRIDGE TC. LAHIRI BN, MILLAR F ET AL. ADVERSE EFFECTS OF LARGE TIDAL VOLUME AND LOW PEEP IN CANINE ACID ASPIRATION. AM REV RESPIR DIS. 1990;142:311-5
- 53) RIMENSBERGER PC. GUINARD T, RAHN MB ET AL. THE OPEN LUNG DURING SMALL TIDAL VOLUME VENTILATION: CONCEPTS OF RECRUITMENT AND OPTIMAL POSITIVE END-EXPIRATORY PRESSURE. CRIT CARE MED. 1999;27:1946-1952.
- 54) PELOSI P. GROSTTI MN, RAINIERI J ET AL. RECRUITMENT AND DERECRUITMENT DURING ACUTE RESPIRATORY FAILURE: AN EXPERIMENTAL STUDY. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 2001;164:122-130.
- 55) CROTTI S. PELOSI, KUPFER TG ET AL. RECRUITMENT AND DERECRUITMENT DURING ACUTE RESPIRATORY FAILURE: A CLINICAL STUDY. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 2001; 164:131-140

- 56) AMATO MB. BARBAS CS, MADEIROS DM, ET AL. EFFECT OF A PROTECTIVE-VENTILATION STRATEGY ON MORTALITY IN THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. N ENGL J MED 1998;338(6):347-354.
- 57) TSUNO K. HIFH J, SNIDER FG, ET AL. ACUTE LUNG INJURY FROM MECHANICAL VENTILATION AT MODERATELY HIGH AIRWAY PRESSURES. J APPL PHYSIOL. 1990;69(3):956-961.
- 58) BIGATELLO LM. DARIOLOI R, PERRET GH ET AL. VENTILATORY MANAGEMENT OF SEVERE ACUTE RESPIRATORY FAILURE FOR Y2K. ANESTHESIOLOGY. 1999;91(6):1567-1570
- 59) MURPHY NC. NIBBLET AS, RONERO J ET AL. ADVERSE VENTILATORY STRATEGY CAUSES PULMONARY TO SYSTEMIC TRANSLOCATION OF ENDOTOXIN. AM J RESPIR CRIT CARE MED 2000;162:27-33
- 60) CHIUMELLO D. BAIDANI UJ, DARCEDAS G ET AL. MECHANICAL VENTILATION AFFECTS LOCAL AND SYSTEMIC CYTOKINES IN AN ANIMAL MODEL OF ACUTE RESPIRATORY DISTRESS. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 1999;160:109-116
- 61) VLAHAKIS NE. TESSLER Y, WARD JH ET AL. STRETCH INDUCES CYTOKINE RELEASE BY ALVEOLAR EPITHELIAL CELLS IN VITRO. AM J PHYSIOL 2001;277:L167-73
- 62) IMANAKA H. MIURA TG, MARCY U ET AL. VENTILATOR-INDUCED LUNG INJURY IS ASSOCIATED WITH NEUTROPHIL INFILTRATION, MACROPHAGE ACTIVATION, AND TGF-ss1 mRNA UPREGULATION IN RAT LUNGS. ANESTH ANALG 2001;92:428-36
- 63) KOLOBOW T. BOWTON HG, STAGER FD ET AL. SEVERE IMPAIRMENT IN LUNG FUNCTION INDUCED BY HIGH PEAK AIRWAY PRESSURE DURING MECHANICAL VENTILATION: AN EXPERIMENTAL STUDY. AM REV RESPIR DIS. 1987;135(2):312-315
- 64) BROCHARD L. MECHANICAL VENTILATION WITH A LOWER TIDAL VOLUMEN DECREASED MORTALITY IN THE ACUTE RESIRATORY SYNDROME. ACP JOURNAL CLUB. 2001; Enefeb;134
- 65) MACNAUGHTON PD. PRATO G, POLAK HJ ET AL. MANAGEMENT OF ADULT RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. LANCET 1992;339(8791)469-472
- 66) TOBIN MJ. MORI S, REEVES FG ET AL. MECHANICAL VENTILATION. N ENGL J MED 1994;330(15):1056-1061
- 67) RICARD J-D. DREYFUS F. PRODUCTION OF INFLAMMATORY CYTOKINES DURING VENTILATOR-INDUCED LUNG INJURY: A REAPPRAISAL. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 2001;163:1176-80
- 68) NARIMANBEKOV IO. RITZ V, DASTA HJ ET AL. EFFECT OF IL-1 BLOCKADE ON INFLAMMATORY MANIFESTATIONS OF ACUTE VENTILATOR-INDUCED LUNG INJURY. EXP LUNG RES. 1995;21:239-54
- 69) MURPHY D. JERUSALEM NB, MILLAR FG ET AL. ADVERSE VENTILATORY STRATEGY CAUSES PULMONARY-TO SYSTEMIC TRANSLOCATION OF ENDOTOXIN. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 2000;162:27-33

- 70) PUGIN J, AL HEDLEY-WHYTE NM, COKER N ET AL. ACTIVATION OF HUMAN MACROPHAGES BY MECHANICAL VENTILATION IN VITRO. AM J PHYSIOL. 1998;275:L1040-50.
- 71) RANIERI VM, BAIER T, SUTTON MB ET AL. EFFECT OF MECHANICAL VENTILATION ON INFLAMMATORY MEDIATORS IN PATIENTS WITH ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. JAMA 1999;282(1):54-61.
- 72) RANIERI VM, CARRICO VB, HUDSON MK ET AL. RESPIRATORY PHYSIOLOGY AND ACUTE LUNG INJURY: THE MIRACLE OF LAZARUS. INTENSIVE CARE MED. 1999;25:1040-1043.
- 73) SLUTSKY AS. MULTIPLE SYSTEM ORGAN FAILURE. IS MECHANICAL VENTILATION A CONTRIBUTING FACTOR? AM J RESPIR CRIT CARE MED. 1998;157:1721-1725
- 74) MEAD J, CARLTON JH, MORI S ET AL. STRESS DISTRIBUTION IN LUNGS: A MODEL PULMONARY ELASTICITY. J APPL PHYSIOL 1970;28:596-608
- 75) THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME NETWORK. VENTILATION WITH LOWER TIDAL VOLUMES AS COMPARED WITH TRADITIONAL TIDAL VOLUMES FOR ACUTE LUNG INJURY AND THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. N ENGL J MED. 2000;342:1301-1308.
- 76) TREMBLAY L, AKISHIMA NJ, BAIER J ET AL. TINUJIOUS VENTILATORY STRATEGIES INCREASE CYTOKINES AND c-FOS m-RNA EXPRESSION IN AN ISOLATED RAT LUNG MODEL. J CLIN INVEST 1997;99(5):944-952.
- 77) CARMICHAEL L, COLICE HJ, MAUNDER FG ET AL. DIAGNOSIS AND THERAPY OF ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME IN ADULTS: AN INTERNATIONAL SURVEY. J CRIT CARE. 1996;11:9-18.
- 78) FRANK JA, RINALDO LK, PARKER TG ET AL. SCIENCE REVIEW: MECHANISMS OF VENTILATOR INDUCED INJURY. CRIT CARE. 2003;7:233-41
- 79) ESTEBAN A, ANZUETO LK, FRUTOS F ET AL. HOW IS MECHANICAL VENTILATION EMPLOYED IN THE INTENSIVE CARE UNIT? AN INTERNATIONAL UTILIZATION REVIEW. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 2000;161:1450-1458.
- 80) THOMPSON BT, FARIDY UJ, FESSLER G ET AL. CLINICIANS APPROACHES TO MECHANICAL VENTILATION IN ACUTE LUNG INJURY AND ARDS. CHEST. 2001;120:1622-1627.
- 81) MALARKKAN N, DERDAK LJ, ALBERT GH ET AL. NEW ASPECTS OF VENTILATION IN ACUTE LUNG INJURY. ANAESTHESIA. 2003;58:647-67
- 82) PINSKY MR. ACUTE LUNG INJURY: IS THE INTENSIVE CARE UNIT THE TIP OF THE ICEBERG? CRIT CARE MED. 2003;31:1860-1
- 83) BROWER R, FESSLER TG, SHHOLTS F ET AL. MECHANICAL VENTILATION IN ACUTE LUNG INJURY AND ARDS. CRIT CARE CLIN. 2002;18:1-13.
- 84) HUDSON LD, MANLEY J, NASH SR ET AL. PROTECTIVE VENTILATION FOR PATIENTS WITH ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. N ENGL J MED. 1998;338:385-387

- 85) TOBIN MJ. EBERT PA, VANNAY TG ET AL. ADVANCES IN MECHANICAL VENTILATION. N ENGL J MED. 2001;344:1986-1996.
- 86) BROCHARD L. HERNANDEZ LA, SHUMAN JH ET AL. TIDAL VOLUME REDUCTION FOR PREVENTION OF VENTILATOR-INDUCED LUNG INJURY IN THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 1998;158:1831-1838.
- 87) STEWART TE. MEADE RG, COOK DJ ET AL. EVALUATION OF A VENTILATION STRATEGY TO PREVENT BAROTRAUMA IN PATIENTS A HIGH RISK FOR ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. N ENGL J MED. 1998;338:355-361.
- 88) WEINERT CR. D FG, PERRET M ET AL. BROCCARIMPACT OF RANDOMIZED TRIAL RESULTS ON ACUTE LUNG INJURY VENTILATOR THERAPY IN TEACHING HOSPITALS. AM J RESPIR CRIT CARE MED 2003;167:1304-1309.
- 89) BROWER RG. SHANHOLZ DF, FESSLER T ET AL. LUNG PROTECTIVE VENTILATION STRATEGIES IN ACUTE LUNG INJURY. CRIT CARE MED. 2003;31:312-316.
- 90) RUBENFELD G. LACHMAN FG, RIBEIRO G ET AL. PUBLICATION OF STUDY RESULTS DOES NOT INCREASE USE OF LUNG PROTECTIVE VENTILATION IN PATIENTS WITH ACUTE LUNG INJURY. AM J RESPIR CRIT CARE MED 2001;163:A295
- 91) SINGH JM. LEWIS DF, WOOD FG ET AL. HIGH FREQUENCY OXCILLATORY VENTILATION IN ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. CURR OPIN CRIT CARE. 2003;9:28-32
- 92) EICHACKER PQ. A METAANALYSIS OF ALI AND ARDS TRIALS TESTING LOW TIDAL VOLUMES. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 2002;28:28
- 93) PRELLA M. MANLEU J, WEIL MJ ET AL. EFFECTS OF SHORT TERM PRESSURE VENTILATION ON GAS EXCHANGE, AIRWAY PRESSURES AND GAS DISTRIBUTION WITH ACUTE LUNG INJURY / ARDS: COMPARISON WITH VOLUME-CONTROLLED. CHEST. 2002;122:1382-1388.
- 94) DREYFUS D. SAUMUN D, SOLER DF ET AL. EVIDENCE-BASED MEDICINE OR FUZZY LOGIC: WHAT IS BEST FOR ARDS MANAGEMENT? INTENSIVE CARE MED. 2002;28:230-234
- 95) PRIOLET B. DESDAK JL, METHA YU ET AL. QUESTIONS ABOUT ARDSnetwork TRIAL OF LOW TIDAL VOLUME. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 2003;167:1717-8.
- 96) BROWER R. VENTILATION WITH TRADITIONAL VERSUS HIGHER POSITIVE END-EXPIRATORY PRESSURES IN PATIENTS WITH ACUTE LUNG INJURY AND ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. PRESENTED AT THE 2002 ANNUAL SCIENTIFIC MEETING OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY, ATLANTA, GA, 2002.
- 97) KAVANAGH B. LAFFEY KJ, ALBER T ET AL. NORMOCAPNIA vs HYPERCAPNIA. MINERVA ANESTESIOLOGICA. 2002; 68:346-50.
- 98) JOHANNIGMAN JA. DELEMOS FG, GRINGLAS D ET AL. VENTILATORY SUPPORT OF THE CRITICALLY INJURED PATIENT. NEW HORIZONS. 1999;7:116-130.

- 99) ROUPIE E, JONAS F, WARD F ET AL. TITRATION OF TIDAL VOLUME AND INDUCED HYPERCAPNIA IN ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 1995;152(1):121-128
- 100) HICKLING K, JICE DR, LOW MORTALITY ASSOCIATED WITH LOW VOLUME PRESSURE LIMITED VENTILATION WITH PERMISSIVE HYPERCAPNIA IN SEVERE ADULT RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. INTENS CARE MED. 1990;372-377.
- 101) BIGATELLO LM, MORETTI H, JAMES KS ET AL. PERMISSIVE HYPERCAPNIA. CURRENT OPINION IN CRITICAL CARE. 2001;7:34-40.
- 102) LAFFEY J, TANNEN J, HOOD FG ET AL. CARBON DIOXIDE AND THE CRITICALLY ILL: TOO LITTLE OF A GOOD THING? LANCET. 1999;354:1283-1286.
- 103) SINCLAIR SE, WUNG H, JAMES DF ET AL. HYPERCAPNIC ACIDOSIS IS PROTECTIVE IN AN IN VIVO MODEL OF VENTILATOR INDUCED LUNG INJURY. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 2002;166:403-408.
- 104) FEHL, VANNUCI RC, LESHKE TR ET AL. PERMISSIVE HYPERCAPNIA IMPAIRS PULMONARY GAS EXCHANGE IN SDRA. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 2000;162:209-215
- 105) FEHL F, CUTILLO P, PERONDI F ET AL. PERMISSIVE HYPERCAPNIA-HOW PERMISSIVE SHOULD WE BE? AM J RESPIR CRIT CARE MED. 1994;150:1722-1737.
- 106) BENEDIXEN HH, HEDLEY-WHYTE J, LAVER T ET AL. IMPAIRED OXYGENATION IN SURGICAL PATIENTS DURING GENERAL ANESTHESIA WITH CONTROLLED VENTILATION. N ENGL J MED. 1963;269:991-997.
- 107) CARDENAS VJ, COLICE RT, SHUMAN J ET AL. CORRECTION OF BLOOD PH ATTENUATES CHANGES IN HEMODYNAMICS AND ORGAN BLOOD FLOW DURING PERMISSIVE HYPERCAPNIA. CRIT CARE MED. 1996;24:827-34
- 108) NUNN J, BROGAN JH, PEDORO M ET AL. APPLIED RESPIRATORY PHYSIOLOGY. EDN . CAMBRIDGE. UK. UNIVERSITY PRESS 1993:261-268
- 109) PFEIFFER B, CURRIN T, HEDGES R ET AL. MECHANICAL VENTILATION WITH PERMISSIVE HYPERCAPNIA INCREASES INTRAPULMONARY SHUNT IN SEPTIC AND NONSEPTIC PATIENTS WITH ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. CRIT CARE MED 2002; 30(2):
- 110) THORENS JB, CLARK L, VOLPI M ET AL. EFFECTS OF RAPID PERMISSIVE HYPERCAPNIA ON HEMODYNAMICS, GAS EXCHANGE AND OXYGEN TRANSPORT AND CONSUMPTION DURING MECHANICAL VENTILATION FOR THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. INTENSIVE CARE MED. 1996;22:182-191.
- 110) TOBARTI D, ZAGER T, SAKUMA R ET AL. ACUTE HYPERCAPNIA INCREASES THE OXYGEN-CARRYING CAPACITY OF THE BLOOD IN VENTILATED DOGS. CRIT CARE MED. 1998;26:1863-67
- 111) BROGAN TV, E R MAYER FT ET AL. COOTPULMONARY NO SYNTHASE INHIBITION AND INSPIRES CO2: EFFECTS ON V/Q AND PULMONARY BLOOD FLOW DISTRIBUTION. EUR RESPIR J 2000;16:288-295

- 112) HICKLING KG, WALSH J, HENDERSON M ET AL. PERMISSIVE HYPERCAPNIA IN ARDS AND ITS EFFECTS ON TISSUE OXYGENATION (REVIEW). ACTA ANAESTHESIOLOGICA 1995;107:201-8.
- 113) YAMAGUCHI K, HLASTALA F, KUO IK ET AL. ENDOTHELIAL MODULATION OF PH-DEPENDENT PRESSOR RESPONSE IN ISOLATED PERFUSED RABBIT LUNGS. AM J PHYSIOL 1996;270:252-58
- 114) NAKI K, DOMINO J, ABE R ET AL. NOS AND COX ISOFORMS AND ABNORMAL MICROVESSEL RESPONSES TO CO₂ AND H⁺ IN HYPEROXIA-INJURED LUNGS. EUR RESPIR J 2002;20:43-51.
- 115) HUND E, POLISSAR T, ECKERT GH ET AL. MYOPATHY IN CRITICALLY ILL PATIENTS. CRITICAL CARE MED 1999;27(11):2544-2547.
- 116) LANG JD, MARTIN JH, GUYOT R ET AL. HYPERCAPNIA INDUCES INJURY TO ALVEOLAR EPITHELIAL CELLS VIA A NITRIC OXIDE-DEPENDENT PATHWAY. AM J PHYSIOL 2000; 279:L994-L1002
- 117) YAMAMOTO Y, SAKUMA GH, TAKASHI Y ET AL. ROLE OF AIRWAY NITRIC OXIDE ON THE REGULATION OF PULMONARY CIRCULATION BY CARBON DIOXIDE. J APPL PHYSIOL 2001;91:1121-1130.
- 118) HILLERED L, HURTADO F, PIERCE LO ET AL. INFLUENCE OF IN VITRO LACTIC ACIDOSIS AND HYPERCAPNIA ON RESPIRATORY ACTIVITY OF ISOLATED RAT BRAIN MITOCHONDRIA. J CEREB BLOOD FLOW METAB 1984;4:430-37
- 119) LAFFEY JG, PERET M, MEADE R ET AL. THERAPEUTIC HYPERCAPNIA REDUCES PULMONARY AND SYSTEMIC INJURY FOLLOWING IN VIVO LUNG REPERFUSION. AM J RESPIR CRIT CARE MED 2000;162:2287-94
- 120) SINCLAIR SE, SHECZE T, WOLFF G ET AL. HYPERCAPNIC ACIDOSIS IS PROTECTIVE IN AN IN VIVO MODEL OF VENTILATOR-INDUCED LUNG INJURY. AM J RESPIR CRIT CARE MED 2002.
- 121) LAFFEY JG, KAWVANAGH CJ. CARBON DIOXIDE AND THE CRITICALLY ILL – TOO LITTLE OF A GOOD THING? LANCET 1999;354:1283-1286
- 122) LARDNER A, AVALLI J, PESENTI JL ET AL. THE EFFECTS OF EXTRACELLULAR PH ON IMMUNE FUNCTION. J LEUKOCYTES 2001;69:522-530
- 123) SHIBATA K, AMMON G, SIHN J ET AL. HYPERCAPNIC ACIDOSIS MAY ATTENUATE ACUTE LUNG INJURY BY INHIBITION OF ENDOGENOUS XANTHINE OXIDASE. AM J RESPIR CRIT CARE MED 1998;158:1578-84
- 124) PARFENOVA H, TORTERELLA F, MADEIROS H ET AL. EFFECTS OF HYPERCAPNIA ON PROSTANOID AND cAMP PRODUCTION BY CEREBRAL MICROVASCULAR CELL CULTURES. AM J PHYSIOL 1996;270:1503-10
- 125) BROCCARD A, KALLET N, SERITA UJ ET AL. PROTECTIVE EFFECTS OF HYPERCAPNIC ACIDOSIS ON VENTILATOR-INDUCED LUNG INJURY. AM J RESPIR CRIT CARE MED 2001;164:802-6

- 126) REHNCRONA S. AMNOH JK, SOMER FG ET AL. ENHANCEMENT OF IRON CATALYZED FREE RADICAL FORMATION BY ACIDOSIS IN BRAIN HOMOGENATES: DIFFERENCE IN EFFECT BY LACTIC ACID AND CO₂. J CEREB BLOOD FLOW METAB 1989;9:65-70
- 127) HOOD VL. COBB J, MARKS DF ET AL. PROTECTION OF ACID-BASE BALANCE BY PH REGULATION OF ACID PRODUCTION. N ENGL J MED. 1998;339:819-26
- 128) SOMERO GN. JIMLET Y, FERSON J ET AL. PROTONS, OSMOLYTES AND FITNESS OF INTERNAL MILIEU FOR PROTEIN FUNCTION. AM J PHYSIOL 1986;251:R197-R213
- 129) YIANGOU Y. GAN J, VOLK J ET AL. INCREASED ACID-SENSING ION CHANNEL ASIC-3 IN INFLAMED HUMAN INTESTINE. EUR J GASTROENTEROL HEPATOL 2001;13:891-896.
- 130) NISHIO K. MORILO N, KAN J ET AL. EFFECTS OF HYPERCAPNIA AND HYPOCAPNIA ON Ca MOBILIZATION IN HUMAN PULMONARY ARTERY ENDOTHELIAL CELLS. J APPL PHYSIOL. 2001;90:2094-2100
- 131) BASSLER EL. REED F, ANGELL GH ET AL. MOLECULAR AND FUNCTIONAL CHARACTERIZATION OF ACID-SENSING ION CHANNEL (ASIC) 1B. J BIOL CHEM 2001;276:33782-33787
- 132) TANG WC. MOISE RT, DE TULLIO DF ET AL. REVERSIBLE IMPAIRMENT OF MYOCARDIAL CONTRACTILITY DUE TO HYPERCARBIC ACIDOSIS IN THE ISOLATED PERFUSED RAT HEART. CRIT CARE MED. 1991;19(2):218-224.
- 133) WALLEY KR. GATECEL F, RUSSELL MJ ET AL. ACUTE RESPIRATORY ACIDOSIS DECREASES LEFT VENTRIVULAR CONTRACTILITY BUT INCREASES CARDIAC OUTPUT IN DOG. CIRC RES 1990;67(3):628-35S
- 134) NOMURA F. WESD K, KONTOS RE ET AL. EFFECT OF HYPERCARBIC ACIDOTIC REPERFUSION ON RECOVERY OF MYOCARDIAL FUNCTION AFTER CARDIOPLEGIC ISCHEMIA IN NEONATAL LAMBS. CIRCULATION 1994;90:II321-II327
- 135) STEINHART CR. WEIL J, HENDERSON H ET AL. B-ADRENERGIC ACTIVITY AND CARDIOVASCULAR RESPONSE TO SEVERE RESPIRATORY ACIDOSIS. AM J PHYSIOL 1983;244(1):H46-H54
- 136) RODRIGO C. MORRIS F, MILLAR F ET AL. SUBARACHNOID HEMORRHAGE FOLLOWING PERMISSIVE HYPERCAPNIA IN A PATIENT WITH SEVERE ACUTE ASTHMA. AM J EMERG MED 1999;17:697-699.
- 137) TASKER RC. DASTA R, STARLING H ET AL. COMBINED LUNG INJURY, MENINGITIS AND CEREBRAL EDEMA: HOW PERMISSIVE CAN HYPERCAPNIA BE? INTENSIVE CARE MED 1998;24(6):616-9
- 138) MAX B. ROTHE J, FLANNAGAN F ET AL. THIS AND THAT: THE NEUROTOXICITY OF CARBON DIOXIDE. TIPS 1991;12:480-411
- 139) ZAGER RA. OTUPIE D, KLOJH F ET AL. PHYSIOLOGICAL PH. EFFECT ON POSTHYPOXIC PROXIMAL TUBULAR INJURY. CIRC RES 1993;72:837-846
- 140) CURTHOYS NP. VALENA D PRATO E ET AL. MECHANISM OF INCREASED RENAL GENE EXPRESSION DURING HYPERCAPNIC ACIDOSIS. AM J PHYSIOL RENAL PHYSIOL 2001;281:F381-F390

- 141) KOX WJ, WOO F, BAIER DF ET AL. IMMUNOMODULATORY THERAPIES IN SEPSIS INTENSIVE CARE MED 2000;26:S124 - S128
- 142) DIBONA GF, ZAPOL J, POLAK J ET AL. NEURAL CONTROL OF RENAL FUNCTION. PHYSIOL REV. 1997;77:75-197
- 143) LAFFEY JG. BUFFERING HYPERCAPNIC ACIDOSIS WORSENS ACUTE LUNG INJURY. AM J RESPIR CRIT CARE MED 2000;161:141-146.
- 144) THE AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS' CONSENSUS CONFERENCE: MECHANICAL VENTILATION. CHEST. 1993;104:1833-59
- 145) KREGENOW DA, TASKAR T, DUNN J ET AL. THE LUNG AND CARBON DIOXIDE: IMPLICATIONS FOR PERMISSIVE AND THERAPEUTIC HYPERCAPNIA. EUR RESPIR J. 2002;20:6-11.
- 146) SLUTSKY AS, LUCE F, PERMUTT ET AL. LUNG INJURY CAUSED BY MECHANICAL VENTILATION. CHEST. 1999;116:9-15.
- 147) MORISAKI H, POLTER G, LIMPER T ET AL. PERMISSIVE HYPERCAPNIA DURING THORACIC ANESTHESIA. ACTA ANAESTHESIOL SCAND 1998;43:845-849
- 148) PELOSI P, PESENTI J, ROSSI H ET AL. SIGH IN ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 1999;159:872-880.
- 149) MARIANI G, MASCIA T, FIORE FG ET AL. RANDOMIZED TRIAL OF PERMISSIVE HYPERCAPNIA IN PRETERM INFANTS. PEDIATRICS 1999;104:1082-1088
- 150) VON BETHMANN, GIBSO G, PRIDE F ET AL. HYPERVENTILATION INDUCES RELEASE OF CYTOKINES FROM PERFUSED MOUSE LUNG. AM J RESPIR CRIT CARE MED MED. 1997;157(1):263-272.
- 151) LAFFEY JG. BUFFERING HYPERCAPNIC ACIDOSIS WORSENS ACUTE LUNG INJURY. AM J RESP CRIT CARE MED. 2000;161:141-6
- 152) MURPHY D, COSTELLO H, TAYLOR G ET AL. ADVERSE VENTILATORY STRATEGY CAUSES PULMONARY TO SYSTEMIC TRANSLOCATION OF ENDOTOXIN. AM J RESPIR CRIT CARE MED 2000;162:27-33.
- 153) CARVALHO CRR, AMATO G, IMANAKA RF ET AL. TEMPORAL HEMODYNAMIC EFFECTS OF PERMISSIVE HYPERCAPNIA ASSOCIATED WITH IDEAL PEEP IN SDRA. AM J RESPIR CRIT CARE MED 1997;156(5):1458-1466.
- 154) KIISKI R, PARKER T, TUCKER G ET AL. HYPERMETABOLISM AND EFFICIENCY OF CO2 REMOVAL IN ACUTE RESPIRATORY FAILURE. CHEST. 1994;105:1198-1203
- 155) PESENTI A, VLAHAKIS D, PRIDE FG ET AL. TARGET BLOOD GASES DURING ARDS VENTILATORY MANAGEMENT. INTENSIVE CARE MED. 1990;16:349-351
- 156) OKUDA Y, DAMBROSIO LK, STRAUS J ET AL. COUNTERPRODUCTIVE EFFECTS OF SODIUM BICARBONATE IN DIABETIC KETOACIDOSIS. J CLIN ENDOCRINOL METAB. 1996;81:314-20.

- 157) BARNETT CC, URKE T, CHANDRA E ET AL. TRACHEAL GAS INSUFFLATION IS A USEFUL ADJUNCT IN PERMISSIVE HYPERCAPNIC MANAGEMENT OF ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. AM J SURG. DISCUSSION 521-522.
- 158) BROFMAN JD, HOYT R, HESS D ET AL. SYMPATHETIC SECRETORY RESPONSE TO HYPERCAPNIC ACIDOSIS IN SWINE. J APPL PHYSIOL 1990;69:(2):710-717
- 159) CARDENAS VJ, PIERSON MJ, MARCY J ET AL. CORRECTION OF BLOOD PH ATTENUATE CHANGES IN HEMODYNAMICS AND ORGAN BLOOD FLOW DURING PERMISSIVE HYPERCAPNIA. CRIT CARE MED 1996;24:827-834
- 160) KINDIG NB, MAY J, SUMON G ET AL. INTRAVENOUS BICARBONATE MAY CAUSE TRANSIENT INTRACELLULAR ACIDOSIS. CHEST. 1983;83:712-715
- 161) SHAPIRO JI, LAWRENCE FR, ZAPOL K ET AL. BRAIN PH RESPONSES TO SODIUM BICARBONATE AND CARBICARB DURING SYSTEMIC ACIDOSIS. AM J PHYSIOL 1989;256:1316-1321
- 162) KALLET RH, CASPANI F, PRATO L ET AL. THE TREATMENT OF ACIDOSIS IN ACUTE LUNG INJURY WITH TRIS-HYDROXYMETHYL-AMINOMETHANE (THAM). AM J RESPIR CRIT CARE MED 2000;161:1149-1153
- 163) BLEICH HL, RIBEIRO J, ROBERTSON M ET AL. TRIS BUFFER (THAM): AN APPRAISAL OF ITS PHYSIOLOGIC EFFECTS AND CLINICAL USEFULNESS. N ENGL J MED 1966;274:782-787
- 164) LONG SE, TAKEY MY, EGGER DF ET AL. CONSTANT OXYGEN INSUFFLATION (COI) IN A VENTILATORY FAILURE MODEL. AM REV RESPIR DIS. 1988;138:630-635
- 165) HUREWITZ AN, BENSON MJ, SATGER G ET AL. AIRWAY INSUFFLATION: INCREASING FLOW RATES PROGRESSIVELY REDUCE DEAD SPACE IN RESPIRATORY FAILURE. AM REV RESPIR DIS 1991;144:1229-1233
- 166) STRESEMAN E. WASHOUT OF ANATOMICAL DEAD SPACE FOR ALVEOLAR HYPOVENTILATION. RESPIRATION. 1969;26:425-434.
- 167) BELGHIT M, CARLTON B, PEEVY UT ET AL. CONTINUOUS TRACHEAL GAS INSUFFLATION ENABLES A SIGNIFICANT REDUCTION OF TIDAL VOLUME WITHOUT MODIFICATION OF OXYGENATION: A RANDOMIZED STUDY. PEDIATRIC RESEARCH. 1999;45:129A
- 168) BLANCH L, DELGADO M, MIURA G ET AL. EFFECT OF TWO TIDAL VOLUMES ON OXYGENATION AND RESPIRATORY SYSTEM MECHANICS DURING THE EARLY STAGE OF ADULT RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. J CRIT CARE. 1994;9:151-158.
- 169) KE JH. APPLICATION OF TRACHEAL GAS INSUFFLATION FOR CRITICAL CARE PATIENTS BOOK: MECHANICAL VENTILATION AND WEANING. 2002;36:86-99.
- 170) SZNAJDER JI, ZWILLICH G, CREAGH Y ET AL. COMBINATION OF CONSTANT-FLOW AND CONTINUOUS POSITIVE PRESSURE VENTILATION IN CANINE PULMONARY EDEMA. J APPL PHYSIOL 1989;67:817-823

- 171) RAVENSCRAFT SA, BURKE G, NAHUM J ET AL. TRACHEAL GAS INSUFFLATION; ADJUNCT TO CONVENTIONAL MECHANICAL VENTILATION. RESPIR CARE 1996;41:105-111.
- 172) ROMERO PV, RAO K, GALLART GH ET AL. EFFECT OF TRACHEAL GAS INSUFFLATION DURING CMV ON PULMONARY PRESSURES AND AIRWAY HISTOLOGY. EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL. SUPPLEMENT. 1997;10:80
- 173) COUSER JJ, LECYUD H, ADAMS DF ET AL. EFFICACY OF TRACHEAL GAS INSUFFLATION DURING EXPIRATION IN REDUCING PaCO₂. ANESTHESIOLOGY. 1997;87:6-17
- 174) DASSIEU G, OKAMATO L, KIRMSKE T ET AL. INSTRUMENTAL DEAD SPACE WASHOUT BY CONTINUOUS TRACHEAL GAS INSUFFLATION (cTGI) INCREASES THE EFFICACY OF THE CONVENTIONAL VENTILATION. PEDIATRIC RESEARCH. 1996;39:204
- 175) ECKMANN DM, SIGURDSUN H, BLISS FG ET AL. INTRA-AIRWAY CO₂ DISTRIBUTION DURING AIRWAY INSUFFLATION IN VENTILATORY FAILURE. J APPL PHYSIOL 1995;78:546-554
- 176) GAVRIELY N, EBBERT T, CULVER T ET AL. INTRA-AIRWAYS GAS TRANSPORT DURING HIGH-FREQUENCY CHEST VIBRATION WITH TRACHEAL GAS INSUFFLATION IN DOGS. J APPL PHYSIOL. 1995;79:243-250.
- 177) RAVENSCRAFT SA, NAHUM J, KUO T ET AL. TRACHEAL GAS INSUFFLATION AUGMENTS CO₂ CLEARANCE DURING MECHANICAL VENTILATION. AM REV RESPIR DIS. 1993;148:345-351
- 178) NAHUM A, BURKE WC, STAGER F ET AL. EFFECT OF CATHETER FLOW DIRECTION ON CO₂ REMOVAL DURING TRACHEAL GAS INSUFFLATION IN DOGS. J APPL PHYSIOL 1993;75:1238-1246
- 179) BURKE WC, RAVENSCRAFT T, DUNNILL G ET AL. MODES OF TRACHEAL GAS INSUFFLATION: COMPARISON OF CONTINUOUS AND PHASE-SPECIFIC GAS INJECTION IN NORMAL DOGS. AM REV RESPIR DIS. 1993;148:562-568
- 180) BLANCH L, HERNANDEZ DF, MOSRI S ET AL. TRACHEAL GAS INSUFFLATION ASSOCIATED WITH VENTILATION IN CRITICALLY ILL PATIENTS. MEDICINA INTENSIVA. 1995;19:46-49.
- 181) BARNETT CC, TOMASA DF, LEON C ET AL. TRACHEAL GAS INSUFFLATION IS A USEFUL ADJUNCT IN PERMISSIVE HYPERCAPNIC MANAGEMENT OF ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. AM J SURG 1996;172:521-522
- 182) RAVENSCRAFT SA, MONTGOMERY T, BATRA E ET AL. TRACHEAL GAS INSUFFLATION: CATHETER EFFECTIVENESS IS DETERMINED BY EXPIRATORY FLUSH VOLUME. AM J RESPIR CRIT CARE MED 1996;153:1817-1824.
- 183) NAHUM A, BOWTON G, KONG F ET AL. DISTAL EFFECTS OF TRACHEAL GAS INSUFFLATION: CHANGES WITH CATHETER POSITION AND OLEIC ACID LUNG INJURY. J APPL PHYSIOL 1996;81:1121-1127.

- 184) DELGADO G. BLANCH L, PARKER T ET AL. FACTORS DETERMINING THE DECREASE IN ARTERIAL PaCO₂ WITH TRACHEAL GAS INSUFFLATION IN PATIENTS WITH ACUTE LUNG INJURY. MEDICINA INTENSIVA. 1996;20:246-251
- 185) BRAMPTON W. MENON G, CHANG F ET AL. LUNG VOLUME, PRESSURE, FLOW AND DENSITY RELATIONSHIPS DURING CONSTANT-FLOW VENTILATION IN DOGS. J APPL PHYSIOL 1993;74:197-202.
- 186) NAHUM A. AL. SZNAJDER JL, WOOD LH ET TRACHEAL GAS INSUFFLATION AS AN ADJUNCT TO CONVENTIONAL VENTILATION IN: VINCENT JL, EDIT. YEARBOOK OF INTENSIVE CARE AND EMERGENCY MEDICINE. VOL 117. BERLIN: SPRINGER-VERLAG. 1994.
- 187) DORNE R. MULLER TG, MANDAVA G ET AL. INSUFFLATION TRACHEALE DE GAZ ASSOCIEE A LA VETILATION MECANIQUE POUR L'EPURATION DU CO₂. ANN FR ANESTH REANIM. 2000 ;19 :115-127.
- 188) NAHUM A. RAVENSCRAFT SA, BURKE R ET AL. PRESSURE, FLOW AND DENSITY RELATIONSHIPS IN AIRWAY MODELS DURING CONSTANT-FLOW VENTILATION. J APPL PHYSIOL. 1988;64:2066-2073
- 189) NAHUM A. MARCY K, NAKOS FG ET AL. INSPIRATORY TIDAL VOLUME SPARING EFFECTS OF TRACHEAL GAS INSUFFLATION IN DOGS WITH OLEIC ACID-INDUCED LUNG INJURY. J CRITICAL CARE. 1995;103:115-121
- 190) NAHUM A. RAVENSCRAFT SA, MARINI JJ ET AL. AV R EFFICACY OF EXPIRATORY TRACHEAL GAS INSUFFLATION IN A CANINE MODEL OF LUNG INJURY. AM J RESPIR CRIT CARE MED 1995;152:197-202
- 191) IMANAKA H. DOLAN MJ, DERDAK LD ET AL. EXPIRATORY PHASE TRACHEAL GAS INSUFFLATION AND PRESSURE CONTROL IN SHEEP WITH PERMISSIVE HYPERCAPNIA. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 1999;159:49-54
- 192) KIRMSE M. PAVLOVIC F, GOWSKI R ET AL. PRESSURE-RELEASE TRACHEAL GAS INSUFFLATION REDUCES AIRWAY PRESSURES IN LUNG-INJURED SHEEP MAINTAINING EUCAPNIA. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 1999;160:1462-1467.
- 193) NAHUM A. MARINI JJ, SHAPIRO AB ET AL. LUNG MECHANICS AND GAS EXCHANGE DURING PRESSURE CONTROL VENTILATION IN DOGS: AUGMENTATION OF CO₂ ELIMINATION BY AN INTRATRACHEAL CATHETER. AM REV RESPIR DIS 1992;146:965-973.
- 194) MARINI JJ. NAHUM A,, RAVENSCRAFT SA ET AL. MEAN AIRWAY PRESSURE: PHYSIOLOGIC DETERMINANTS AND CLINICAL IMPORTANCE. PART 1. PHYSIOLOGIC DETERMINANTS AND MEASUREMENTS. CRIT CARE MED 1992;20:1461-1472.
- 195) PEDLEY TJ. FUJINO RT, AUBIER TG ET AL. GAS FLOW AND MIXING IN THE AIRWAYS. CRIT CARE MED. 1994;22:24-36
- 196) SAURA P. BLANCH L, CEREDA FG ET AL. FACTORES DETERMINANTES DE LA REDUCCIÓN DE LA PaCO₂ CON LA INSUFLACIÓN DE GAS TRAQUEAL EN PACIENTES CON LESION PULMONAR AGUDA. MED INTENSIVA. 1996;20:246-251

- 197) COUSER JI. SOLOMON J, FARMER FG ET AL. TRANSTRACHEAL OXYGEN DECREASES INSPIRED MINUTE VENTILATION. AM REV RESPIR DIS. 1989;139:627-631.
- 198) NAHUN A. MARCY TR, BURKE WC ET AL. TRACHEAL GAS INSUFFLATION DURING PRESSURE-CONTROL VENTILATION:EFFECT OF CATHETER POSITION, DIAMETER AND FLOW RATE. AM REV RESPIR DIS. 1992;146:1411-1418.
- 199) NAHUM A. MARINI JJ, BURKE WC ET AL. IN MARINI JJEDIT. PHYSIOLOGICAL BASIS OF VENTILATORY SUPPORT. NEW YORK: MARCEL DEKKER; 1998:1021-1045.
- 200) KOLOBOW T. BRAMPTON K, YOUNG HJ ET AL. INTRATRAQUEAL PULMONARY VENTILATION (ITPV): CONTROL OF POSITIVE END-EXPIRATORY PRESSURE AT THE LEVEL OF THE CARINA THROUGH THE USE OF A NOVEL ITPV CATETHER DESIGN. ANESTH ANALG 1994;78:455-461.
- 201) ADAMS AB. CORIAT GH, TASOTA GH ET AL. TRACHEAL GAS INSUFFLATION. RESPIR CARE 1996;41:285-192
- 202) SLUTSKY AS. MULLER T, JONES DR ETAL. CATHETER POSITION AND BLOOD GASES DURING CONSTANT-FLOW VENTILATION. J APPL PHYSIOL 1987;62:513-519
- 203) NAHUM A. ADAMS DF, MARINI JJ ET AL. EFFECT OF TRACHEAL GAS INSUFFLATION ON GAS EXCHANGE IN CANINE OLEIC ACID-INDUCED LUNG INJURY. CRIT CARE MED. 1995;23:348-356
- 204) JONSON B. MENON SA, BARBAS FG ET AL. EXPIRATORY FLUSHING OF AIRWAYS: A METHOD TO REDUCE DEAD SPACE VENTILATION. EUR RESPIR J. 1990;3:1202-5
- 205) KALFON P. SUTER FG, DAYER R ET AL. PERMISSIVE HYPERCAPNIA WITH AND WITHOUT EXPIRATORY WASHOUT IN PATIENTS WITH SEVERE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. ANESTHESIOLOGY 1997;87:6-17
- 206) NAHUM A. URKE WC, NAKOS G ET AL. DISTAL EFFECTS OF TRACHEAL GAS INSUFFLATION: CHANGES WITH CATHETER POSITION AND OLEIC ACID LUNG INJURY. J APPL PHYSIOL 1996;81:1121-1127.
- 207) DELGADO E. FERNANDEZ R, ARTIGAS A ET AL. CONTINUOUS BIDIRECTIONAL TRACHEAL GAS INSUFFLATION (Bi-TGI) ELIMINATES TGI INDUCED AUTOPEEP AND MAINTAINS CO2 ELIMINATION EFFICIENCY (ABSTRACT) AM J RESPIR CRIT CARE MED 2000;161:A388
- 208) NAKOS G. HESS RF, MIRO TG ET AL. RESPIRATORY EFFECTS OF TRACHEAL GAS INSUFFLATION IN SPONTANEOUSLY BREATHING COPD PATIENTS. INTENSIVE CARE MED. 1995;21:904-912
- 209) MURIAS G. FIEROBE GH, JABER TG ET AL. EXPIRATORY TRACHEAL GAS INSUFFLATION REDUCES MINUTE VENTILATION DURING CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE. (ABSTRACT). AM J RESPIR CRIT CARE MED. 2000;161:387.
- 210) DASSIEU G. LUCANGELO JN, SERVILLO G ET AL. CONTINUOUS TRACHEAL GAS INSUFFLATION ENABLES VOLUME REDUCTION STRATEGY IN HYALINE MENBRANE DISEASE: TECHNICAL ASPECTS AND CLINICAL RESULTS. INTENSIVE CARE MED. 1998;24:1076-1082

- 211) TAKAHASHI T. BAIGORRI T, MARCY V ET AL. EFFECTS OF TRACHEAL GAS INSUFFLATION AND TRACHEAL GAS EXUFFLATION ON INTRINSIC POSITIVE END-EXPIRATORY PRESSURE AND CARBON DIOXIDE ELIMINATION. RESPIR CARE 1999;44:918-924
- 212) IMANAKA H. JUBRAM TG, PINSKY ER ET AL. TRACHEAL GAS INSUFFLATION PRESSURE CONTROL VERSUS VOLUME CONTROL VENTILATION: A LUNG MODEL STUDY. CRIT CARE MED 1998;26:939-946.
- 213) BELGHITH M. FIEROBE L, BRUNET F ET AL. IS TRACHEAL GAS INSUFFLATION AN ALTERNATIVE TO EXTRAPULMONARY GAS EXCHANGERS IN SEVERE ARDS? CHEST. 1995;107:1416-1419.
- 214) RICHECOEUR J. H, HESS DF ET AL. MAN EXPIRATORY WASHOUT VS OPTIMIZATION OF MECHANICAL VENTILATION DURING PERMISSIVE HYPERCAPNIA IN PATIENTS WITH SEVERE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. AM J RESPIR CRIT CARE MED 1999;160:77-85.
- 215) JABER S. LIRON B, POMMIER TG ET AL. NONINVASIVE VENTILATION WITH HELIUM-OXYGEN IN ACUTE EXACERBATIONS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 2000;161:1191-1200
- 216) PIZOV R. OPPENHEIM K, WEISS H ET AL. HELIUM VERSUS OXYGEN FOR TRACHEAL GAS INSUFFLATION DURING MECHANICAL VENTILATION. CRIT CARE MED. 1998;26:290-295
- 217) KACMAREK RM. VOMERO T, CHANDRE F ET AL. PERMISSIVE HYPERCAPNIA. RESPIR CARE 1993;38:373-387
- 218) LEVY B. BOLLAERT G, NACE L ET AL. INTRACRANEAL HYPERTENSION AND ADULT RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME: USEFULNESS OF TRACHEAL GAS INSUFFLATION. J TRAUMA 1995;39:799-801
- 219) KACMAREK RM. HICKLING KG. A WORKABLE ALTERNATIVE TO THE PROBLEMS WITH TRACHEAL GAS INSUFFLATION? INTENSIVE CARE MED. 2002;28:1009-1011.
- 220) DORNE R. TOBER G, YOUNES DF ET AL. TRACHEAL GAS INSUFFLATION ASSOCIATED WITH MECHANICAL VENTILATION: EFFECT OF CATHETER POSITION, DIAMETER, AND FLOW RATE. AM REV RESPIR DIS. 1992;146:1411-1418
- 221) LUCANGELO U. BLANCH L, ARTIGAS A ET AL. RESISTENCIA AL FLUJO AÉREO SOBREAÑADIDA POR LOS DIFERENTES MATERIALES DEL CIRCUITO VENTILATORIO DE PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA. MED INTENSIVA 1995;19:125-129.
- 222) KUO PH. JOGSON M, TUFANO J ET AL. EFFICACY OF TRACHEAL GAS INSUFFLATION IN ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME WITH PERMISSIVE HYPERCAPNIA. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 1996;154:612-616.
- 223) GOWSKI DT. DELGADO E, MIRO AM ET AL. TRACHEAL GAS INSUFFLATION DURING PRESSURE CONTROL VENTILATION: EFFECT OF USING A PRESSURE RELIEF VALVE. CRIT CARE MED 1997;25:145-152.
- 224) EDGAR DELGADO, UNIVERSITY OF PITTSBURGH MEDICAL CENTER, PERSONAL COMMUNICATION. 2000

- 225) OKAMOTO K, JUBRAN MJ, BUGEDO G ET AL. COMBINATION OF TRACHEAL GAS INSUFFLATION AND AIRWAY PRESSURE RELEASE VENTILATION. CHEST 1997;111:1366-1374.
- 226) MIRO AM, DELGADO E, GOWSKI DT ET AL. AUTO-POSITIVE END-EXPIRATORY PRESSURE DURING TRACHEAL GAS INSUFFLATION: TESTING A HYPOTHETICAL MODEL. CRIT CARE MED. 2000;28:3474-3479
- 227) DE ROBERTIS E, SEVILLO G, TUFANO R ET AL. ASPIRATION OF DEAD SPACE ALLOWS NORMOCAPNIC VENTILATION AT LOW TIDAL VOLUMES IN MAN. INTENSIVE CARE MED 1999;25:674-679
- 228) DE ROBERTIS E, TUFANO R, JOHNSON B ET AL. ASPIRATION OF DEAD SPACE ALLOWS NORMOCAPNIA AT SMALL TIDAL VOLUMES AND ADEQUATE PEEP IN ARDS. (ABSTRACT). AM J RESPIR CRIT CARE MED. 2000;161:387
- 229) DELGADO E, TASOTA FJ, HOFFMAN J ET AL. CONTINUOUS BIDIRECTIONAL TRACHEAL GAS INSUFFLATION (Bi-TGI) ELIMINATES TGI INDUCED AUTOPEEP AND MAINTAINS CO₂ ELIMINATION EFFICIENCY (ABSTRACT) AM J RESPIR CRIT CARE MED 2000;161:A388
- 230) ADELAIDA M, SHAPIRO TG, TRAWOGER TG ET AL. AUTO-POSITIVE END-EXPIRATORY PRESSURE DURING TRACHEAL GAS INSUFFLATION: TESTING A HYPOTHETICAL MODEL. CRIT CARE MED 2000; 28: 3474 – 3479
- 231) MARINI. BURKE WC, ADAMS AB ET AL. PHASIC EXPIRATORY TRACHEAL GAS INSUFFLATION SHORT BUT SWEET. CRIT CARE MED. 1998; 26: 825-826
- 232) HOYT JD, CEREDA FG, FRANK J ET AL. EFFECT OF TRACHEAL GAS INSUFFLATION ON DEMAND VALVE TRIGGERING AND TOTAL WORK DURING CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE VENTILATION. CHEST. 1996;110:775-783.
- 233) ADAMS A. CATHETERS FOR TRACHEAL GAS INSUFFLATION. RESPIRATORY CARE. 2001;46:177-184.
- 234) TAKAHASHI T, SPRUNG H, CARLUCCI J ET AL. EFFECTS OF TRACHEAL GAS INSUFFLATION AND TRACHEAL GAS EXUFFLATION ON INTRINSIC POSITIVE END-EXPIRATORY PRESSURE AND CARBON DIOXIDE ELIMINATION. RESPIR CARE 1999;44:918-924
- 235) COGHILL DH, MASCIA H, FIORE DF ET AL. NEONATAL AND PEDIATRIC HIGH FREQUENCY VENTILATION: PRINCIPLES AND PRACTICE. RESPIR CARE. 1991;36:596-609.
- 236) VELARDE CA, MIRO G, IMANAKA F ET AL. A COMPARISON OF INTRATRAQUEAL PULMONARY VENTILATION TO CONVENTIONAL VENTILATION IN A SURFACTANT DEFICIENT ANIMAL MODEL. CRIT CARE MED 2000; 28;1455- 1458
- 237) TRAWOGER R, TAKISHIMA J, PRIDE NB ET AL. CLEARANCE OF MUCUS FROM ENDOTRACHEAL TUBES DURING INTRATRAQUEAL PULMONARY VENTILATION. ANESTHESIOLOGY 1997;86:1367-1374.

- 238) MIRO AM. DELAGADO F, SERVILLO G ET AL. TRACHEAL GAS INSUFFLATION IMPROVES VENTILATORY EFFICIENCY DURING METACHOLINE-INDUCED BRONCHOSPASM. J CRIT CARE 1997;121:13-21
- 239) SHAPIRO RS. MOODY T, PRISTINE FG ET AL. TRACHEAL GAS INSUFFLATION COOLS AND DRIES GAS IN THE CENTRAL AIRWAYS (ABSTRACT). AM J RESPIR CRIT CARE MED. 1995;151:A427
- 240) FUJINO. IVEY H, DOS SANTOS J ET AL. FUNCTIONAL RESIDUAL CAPACITY MEASUREMENT DURING TRACHEAL GAS INSUFFLATION. CLIN MONIT COMPUT. 1998;14:225-232.
- 241) KOBOLOW T. ISABEY H, FUJINO ET AL. BENEFITS OF LOW PRESSURE MULTICHANNEL ENDOTRACHEAL VENTILATION. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 1996;154:82-90
- 242) NAKOS G. BARNETT G, MOORE T ET AL. TRACHEAL GAS INSUFFLATION REDUCES THE TIDAL VOLUME WHILE PaCO₂ IS MAINTAINED CONSTANT. INTENSIVE CARE MED. 1994;20:407-409.
- 243) INTERNATIONAL CONSENSUS CONFERENCES IN INTENSIVE CARE MEDICINE: VENTILATOR-ASSOCIATED LUNG INJURY IN ARDS. TFIS OFFICIAL CONFERENCE REPORT WAS COSPONSORED BY THE AMERICAN THORACIC SOCIETY, THE EUROPEAN SOCIETY OF INTENSIVE CARE MEDICINE AND THE SOCIETE DE REANIMATION DE LANGUE FRANCAISE AND WAS APPROVED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS. AM J RESPIR CRIT CARE MED 1999;160:2118-2124.
- 244) KAMM RD. BOLLAERT G, BUGEDO K ET AL. THE EFFECT OF A TURBULENT JET ON GAS TRANSPORT DURING OSCILLATORY FLOW. J BIOMECH ENG. 1986;108:266-272.
- 245) SZANAJDER JI. BLIIS D, HESS D ET AL. ALVEOLAR PRESSURE INHOMOGENEITY AND GAS EXCHANGE DURING CONSTANT-FLOW VENTILATION IN DOGS. J APPL PHYSIOL 1989;67:1489-1494.
- 246) MUELLER F. ZAKHINTINOS D, TSAGARIS F ET AL. HOW TO VENTILATE LUNGS AS SMALL AS 12.5% OF NORMAL: THE NEWS TECHNIQUE OF INTRATRAQUEAL PULMONARY VENTILATION. PEDIATRIC RESE. 1993;34:606-610.
- 247) FINDLAY GP. LIRON J, MANG H ET AL. EXPIRATORY WASHOUT IN PATIENTS WITH SEVERE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. ANESTHESIOLOGY. 1998;88:835-836
- 248) DANAN C. HROMIN G, MAS A ET AL. EFFICACY OF DEAD SPACE WASHOUT IN MECHANICALLY VENTILATED PREMATURE NEWBORNS. AM J RESPIR CRIT CARE MED 1996;153:1571-1576.
- 249) MACINTYRE N. INTRATRAQUEAL CATHETERS AS DRUG DELIVERY SYSTEMS. RESPIR CARE. 2001;46:193-197
- 250) HOFFMAN DF. DORNE R, LIRON L ET AL. EFFECT OF TRACHEAL GAS INSUFFLATION ON GAS EXCHANGE IN CANINE OLEIC ACID-INDUCED LUNG INJURY. CRIT CARE MED. 1995;23:348-356

- 251) KUO PH, BURKE WC, NAKOS G ET AL. EFFICACY OF TRACHEAL GAS INSUFFLATION IN ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME WITH PERMISSIVE HYPERCAPNIA. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 1996;154:612-616
- 252) BLANCH L, SAURA P, ARTIGAS A ET AL. RELATIONSHIP BETWEEN EXPIRED CAPNOGRAM AND RESPIRATORY SYSTEM RESISTANCE IN CRITICALLY ILL PATIENTS DURING TOTAL VENTILATORY SUPPORT. CHEST. 1994;105:219-223
- 253) ORVIDAS LJ, DAYER T, MARCY ET AL. LONG TERM CLINICAL EXPERIENCE WITH TRANSTRACHEAL OXYGEN CATHETERS. MAYO CLIN PROC. 1998;73:739-744.
- 254) FLETCHER EC, MOORE G, TASOTA R ET AL. ENDOTRACHEAL MASS RESULTING FROM A TRANSTRACHEAL OXYGEN CATHETER. CHEST. 1988;93:438-439.
- 255) WILLIAM R, GOODMAN J, PATRIK L ET AL. RELATIONSHIP BETWEEN THE HUMIDITY AND TEMPERATURE OF INSPIRED GAS AND THE FUNCTION OF THE AIRWAY MUCOSA. CRIT CARE MED. 1996;24:1920-1929.
- 256) BURTON BH. OVERVIEW OF RESPIRATORY PROCESSES AND NEEDS. IN: PIERSON DJ FOUNDATIONS OF RESPIRATORY CARE. NEW YORK. CHURCHILL LIVINGSTON;1992:21-26
- 257) BLANCH LI, MIURA F, ARTIGAS A ET AL. SELECTIVE PARTIAL LIQUID VENTILATION (PLV) AND TRACHEAL GAS INSUFFLATION (TGI) IMPROVES LUNG FUNCTION IN UNILATERAL LUNG INJURY (ABSTRACT). AM J RESPIR CRIT CARE MED. 1999;159:902.
- 258) HIERVELA ER, HAYDEN H, ISENBERG T ET AL. ADVANCES IN THE MANAGEMENT OF ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME: PROTECTIVE VENTILATION. ANN SURG. 2000;135:126-135.
- 259) TOBIN MJ. CULMINATION OF AN ERA IN RESEARCH ON THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. N ENGL J MED. 2000;342:1360-1361.
- 260) MILBERG JA, PARSON R, PEEVY U ET AL. IMPROVED SURVIVAL OF PATIENTS WITH ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME (ARDS): 1983-1993. JAMA. 1995;273:306-9
- 261) TERRAGNI PP, BARBAS D, GROSS D ET AL. HOW RESPIRATORY SYSTEM MECHANICS MAY HELP IN MINIMISING VENTILATOR-INDUCED LUNG INJURY IN ARDS PATIENTS. EUR RESPIR J SUPPL. 2003;42:15-21
- 262) LACHMAN B, HODDER T, ALIA I ET AL. OPEN UP THE LUNG AND KEEP THE LUNG OPEN. INTENSIVE CARE MED. 1992;18:319-321.
- 263) GRASSO S, MASCIA M, FIORE F ET AL. DYNAMIC AIRWAY PRESSURE/TIME CURVE (STRESS INDEX) IN EXPERIMENTAL ARDS. INTENSIVE CARE MED. 2002;28:727A.
- 264) CAVANAUGH K, FU Z, OSWARY ET AL. ROLE OF STRETCH ON TIGHT JUNCTION STRUCTURE IN ALVEOLAR EPITHELIAL CELLS. AM J RESPIR CELL MOL BIOL. 2001;25:584-591.

- 265) RICARD JD, GIBSON M, PRIDE NM ET AL. PRODUCTION OF INFLAMMATORY CYTOKINES DURING VENTILATOR INDUCED LUNG INJURY: A REAPPRAISAL. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 2001;163:1176-1180.
- 266) PUGIN J, SORM J, IMAI TE ET AL. IS THE VENTILATOR RESPONSIBLE FOR LUNG AND SYSTEMIC INFLAMMATION? INTENSIVE CARE MED. 2002;28:817-819.
- 267) CHOLLET-MARTIN S, JONSON J, PRIDE F ET AL. INTERACTIONS BETWEEN NEUTROPHILS AND CYTOKINES IN BLOOD AND ALVEOLAR SPACES DURING ARDS. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 1996;154:594-601.
- 268) MARTIN-LEFEVRE L, RICARD JD, ROUPIE E ET AL. SIGNIFICANCE OF THE CHANGES IN THE RESPIRATORY SYSTEM PRESSURE VOLUME DURING ACUTE LUNG INJURY IN RATS. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 2001;164:627-632.
- 269) HICKLING KG. BEST COMPLIANCE DURING A DECREMENTAL, BUT NOT INCREMENTAL, POSITIVE END EXPIRATORY PRESSURE TRIAL IS RELATED TO OPEN LUNG POSITIVE END EXPIRATORY PRESSURE: A MATHEMATICAL MODEL OF ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME LUNGS. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 2001;163:69-78.
- 270) JONSON B, PUGGIN J, DUN H ET AL. PRESSURE VOLUME CURVES AND COMPLIANCE IN ACUTE LUNG INJURY: EVIDENCE OF RECRUITMENT ABOVE THE LOWER INFLECTION POINT. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 1999;159:1172-1178.
- 271) TSCHUMPERLIN DJ, TASKAR F, TAKEYA U ET AL. DEFORMATION INDUCED INJURY OF ALVEOLAR EPITHELIAL CELLS: EFFECTS OF FREQUENCY, DURATION AND AMPLITUDE. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 2000;162:357-362.
- 272) MARINI JJ, BURKE T, ADAMS A ET AL. RE-TARGETING VENTILATORY OBJECTIVES IN ADULT RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. NEW TREATMENT PROSPECTS-PERSISTENT QUESTIONS. AM REV RESPIR DIS. 1992;146:2-3
- 273) MARIANI G, PATTLE R, MATAMIS D ET AL. RANDOMIZED TRIAL OF PERMISSIVE HYPERCAPNIA IN PRETERM INFANTS. PEDIATRICS. 1999;103:1082-8.
- 274) TUXEN DV, FALKE R, KUMAR FG ET AL. PERMISSIVE HYPERCAPNIC VENTILATION. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 1994;150:870-874.
- 275) COOPER DJ, WILSON TA, ANAFI RC ET AL. BICARBONATE DOES NOT IMPROVE HEMODYNAMICS IN CRITICALLY ILL PATIENTS WHO HAVE LACTIC ACIDOSIS. A PROSPECTIVE, CONTROLLED CLINICAL STUDY. ANN INTERN MED. 1990;112:492-8.
- 276) HICKLING KG, EMERY U, MEADE R ET AL. THE PRESSURE-VOLUME CURVE IS GREATLY MODIFIED BY RECRUITMENT. A MATHEMATICAL MODEL OF ARDS LUNGS. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 1998;158:194-202.
- 277) RAGHAVENDRAN K, PARKER T, BASSET R ET AL. RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME: PRINCIPLES AND CURRENT THERAPIES. J MED. 2002;33:147-65.
- 278) TSCHUMPERLIN DJ, MOISE R, SAUMON J ET AL. DEFORMATION INDUCED INJURY OF ALVEOLAR EPITHELIAL CELLS; EFFECT OF FREQUENCY, DURATION AND AMPLITUDE. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 2000;162:357-362.

- 279) PURI GD. COOK J, HUGHES D ET AL. PHYSIOLOGICAL DEADSPACE DURING NORMOCAPNIC VENTILATION UNDER ANAESTHESIA. ANAESTH INTENSIVE CARE. 1999;27:159-163.
- 280) HOYT JD. ADKIN S J, THOROVAL K ET AL. VENTILATOR-INDUCED LUNG INJURY AND THE EVOLUTION OF LUNG-PROTECTIVE STRATEGIES IN ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. RESPIRATORY CARE FEB 2001 VOL 46 N°2 130-148
- 281) POLANCZKY CA. COLMENERO T, NEGGERS G ET AL. CATHERIZATION AND CARDIAC COMPLICATIONS IN PATIENTS UNDERGOING NONCARDIAC SURGERY-AN OBSERVATIONAL STUDY. JAMA. 2001;286:309-314
- 282) BERKENSTADT H. MORIOKA L, LIMPER T ET AL. STROKE VOLUME VARIATION AS A PREDICTOR OF FLUID RESPONSIVENESS IN PATIENTS UNDERGOING BRAIN SURGERY. ANESTH ANALG. 2001;92:984-989
- 283) MURRAY. PROCTOR I, MENKES R ET AL. AN EXPANDED DEFINITION OF THE ADULT RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. AM REV RESIR DIS. 1988;138:720-3
- 284) DOS SANTOS CC. BENJAMIN JJ, WIGGS R ET AL. INVITED REVIEW: MECHANISMS OF VENTILATOR-INDUCED LUNG INJURY: A PERSPECTIVE. J APPL PHYSIOL. 2000;89:1645-55
- 285) BROWER RG. METAANALYSIS OF TIDAL VOLUMES IN ARDS. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 2003;168:255-6
- 286) CROSBY ET. WOOD FG, WALTERS DF ET AL. THE UNANTICIPATED DIFFICULT AIRWAY WITH RECOMENDATIONS FOR MANAGEMENT. CAN J ANAESTH. 2001;60:178-81.
- 287) MCGUIRE GP. PERMUTT T, YOUNES DF ET AL. AIRWAY MANAGEMENT: CONTENTS OF A DIFFICULT INTUBATION. CAN J ANAESTH. 1999;46:190-195
- 288) ISABEY FG. TOUNG H, CHUDOBA G ET AL. EFFECT OF AIR ENTRAINMENT ON AIRWAY PRESSURE DURING ENDOTRACHEAL GAS INJECTION. J APPL PHYSIOL. 1989;67:771-9
- 289) MCLUCKIE A. LEMAIRE TG, GEFFIN H ET AL. INVESTIGATING THE RELATIONSHIP BETWEEN INTRATHORACIC BLOOD VOLUME INDEX AND CARDIAC INDEX. INTENSIVE CARE MED. 2000;26:1376-1378.
- 290) UMAMAHESWARA RGS. HOPEWELL K, MONDJER F ET AL. FACTOR NFLUENCING THE UPTAKE OF INHALED NITRIC OXIDE IN PATIENTS ON MECHANICAL VENTILATION ANESTHESIOLOGY. 1997;87:823-834.
- 291) BURKE WC. NAKOS D, ADAMS A ET AL. MODES OF TRACHEAL GAS INSUFFLATION: COMPARISON OF CONTINUOUS AND PHASE-SPECIFIC GAS INJECTION IN NORMAL DOGS. AM REV RESPIR DIS. 1993. 148:562-568.
- 292) ARNOLD MD. PETTY U, LACHI Y ET AL. MEASUREMENT OF THE ALVEOLAR DEADSPACE: ARE WE THERE YET? CRIT CARE MED 2001;29(6):1287-1288.

- 293) ENGHOF H. VOLUMEN INEFFICAX. UPS LACK FOR FOVH. 1938;44:191
- 294) MESZAROS E. FEIHLS F, PARKER T ET AL. CONTINUOUS LOW-FLOW TRACHEAL GAS INSUFFLATION DURING PARTIAL LIQUID VENTILATION IN RABBITS. ACTA ANAESTHESIOL SCAND 1999;41:861-7.
- 295) CARTER CS. SHADE RT, WHITE R ET AL. PROPAGATION AND CONFIGURATION OF TRACHEAL GAS INSUFFLATION (TGI) FLOW WHEN OPPOSED BY EXPIRATORY FLOW (ABSTRACT). AM J RESPIR CRIT CARE MED 161:A388.
- 296) GAVRIELY ND. ARNOL MD, LISMAN G ET AL. GAS EXCHANGE BY TRACHEAL INSUFFLATION IN A VENTILATORY FAILURE DOG MODEL. J CLIN INVEST. 1999;90:2376-2383.
- 297) TOBIN MJ, SAUNON RT, MATALON MN ET AL. WRITING A REVIEW ARTICLE FOR AJRCCM. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 2003;168:732-734
- 298) TOBIN MJ. CARTER RT, MESZAROS ET AL. THE ROLE OF A JOURNAL IN A SCIENTIFIC CONTROVERSY. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 2003;168:732-734
- 299) STENQVIST O. MARKOS F, UHLIG ET AL. PRACTICAL ASSESSMENT OF RESPIRATORY MECHANICS. BR J ANAESTH. 2003;91:92-105
- 300) AMATO A. METAANALYSIS OF TIDAL VOLUME IN ARDS. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 2003;168:612-613.
- 301) LI LF. DUNN M, JOLLIET R ET AL. VENTILATION-INDUCED NEUTROPHIL INFILTRATION DEPENDS ON C-JUN N-TERMINAL KINASE. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 2004;169:518-524.
- 302) DUGGAN M. TAKATA M, TSUNO K ET AL. ATELECTASIS CAUSES VASCULAR LEAK AND LETHAL RIGHT VENTRICULAR FAILURE IN UNINJURED RAT LUNGS. AM J RESPIR CRIT CARE. 2003;167:1633-1640.
- 303) WEINERT CR. RIZK J, MURRAY SC ET AL. IMPACT OF RANDOMIZED TRIAL RESULTS ON ACUTE LUNG INJURY VENTILATOR THERAPY IN TEACHING HOSPITALS. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 2003;167:1304-1309.
- 304) DEMBINSKI D. MUDELKER T, SINCLAIR U ET AL. VENTILATION-PERFUSION DISTRIBUTION RELATED TO DEFFERENT INSPIRATORY FLOW PATTERNS IN EXPERIMENTAL LUNG INJURY. ANESTH ANALG. 2004;98:211-219.
- 305) BOLLEN CW. LAGJUI T, RIBEIRO L ET AL. CUMULATIVE METAANALYSIS OF HIGH FRECUENCY VERSUS CONVENTIONAL VENTILATION IN PREMATURE NEONATES. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 2003;168:1150-1155
- 306) STEWART TE. SCHOREODER T, JOHN J ET AL. CONTROVERSIES AROUND LUNG PROTECTIVE MECHANICAL VENTILATION. AM J RESPIR CRIT CARE. 2002;166:1421-1422.
- 307) GRASSO S. PELOSI K, TIOKI Y ET AL. DYNAMIC AIRWAY PRESSURE-TIME CURVE ANALYSIS TO REALIZE LUNG PROTECTIVE VENTILATORY STRATEGY IN ARDS PATIENTS. INTENSIVE CARE MED 2000;26:A449.

- 308) NAKANE M, JIUH F, LIMPER T ET AL. STRESS INDEX STRATEGY: ANALYSIS OF DYNAMIC AIRWAY OPENING PRESSURE-TIME CURVE MAY BE A USEFUL TOOL TO PROTECT RABBITS FROM VILI. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 2002;165:A680.
- 309) STEINBROOK R. FALKE , HOWELL ET AL. HOW BEST TO VENTILATE? TRIAL DESIGN AND PATIENT SAFETY IN STUDIES OF THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. N ENGL J MED. 2003;348:1393-1401.
- 310) PARSHURAM C. META-ANALYSIS OF TIDAL VEOLUMES IN ARDS. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 2003;167:798-800.
- 311) DAMBROSIO M. PELOSI J, TIKOLI M ET AL. EFFECTS OF POSITIVE END-EXPIRATORY PRESSURE AND DIFFERENT TIDAL VOLUMES ON ALVEOLAR RECRUITMENT. ANESTHESIOLOGY. 1997;87:495-503.
- 312) ESTEBAN A. CHARACTERISTICS AND OUTCOME IN ADULT PATIENTS RECEIVING MECHANICAL VENTILATION: A 28 DAY INTERNATIONAL STUDY. JAMA. 2000;287:345-355
- 314) HAYDEN D. HUBMAIER T, LUCE JM ET AL. OUTCOME OF PARTICIPANTS VS ELIGIBLE PARTICIPANTS IN CLINICAL TRIAL OF CRITICALLY ILL PATIENTS. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 2000;161:A210
- 315) KRESS JP. NIEMAN G, SOHMA TR. DAILY INTERRUPTION OF SEDATIVE INFUSIONS IN CRITICALLY ILL PATIENTS UNDERGOING MECHANICAL VENTILATION. N ENGL J MED. 2000;342:1471-1477.
- 316) BROWER RG. ILIFF T, GROSSMAN J ET AL. TREATMENT OF ALI AND ARDS. CHEST. 2001;120:1347-1367.
- 317) OBA Y. VENTILATION WITH LOWER TIDAL VOLUMES AS COMPARED WITH TRADITIONAL TIDAL VOLUMES FOR ACUTE LUNG INJURY. N ENGL J MED. 2000;343-813.
- 318) RICARD J-D. DREYFUS D. LUNG PROTECTIVE VENTILATION STRATEGIES IN ACUTE LUNG INJURY. CRIT CARE MED 2003;31:312-316
- 319) STEINBERG KP. MASCIA M, MEAD J ET AL. ACUTE LUNG INJURY AND THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME: THE CLINICAL SYNDROME. CLIN CHEST MED 2000;21:401-417.
- 320) FREEMAN BD. AVALLI MH, RIPPE T ET AL. SAFEGUARDING PATIENTS IN CLINICAL TRIALS WITH HIGH MORTALITY RATES. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 2001;164:190-192.
- 321) MILLER FG. THE ETHICAL RELEVANCE OF THE STANDARD OF CARE IN THE DESIGN OF CLINICAL TRIALS. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 2004;169:562-564.
- 322) NUCKTON TJ. ELY U, BOMINO K ET AL. PULMONARY DEAD SPACE FRACTIONS AS A RISK FACTOR FOR DEATH IN THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. N ENGL J MED. 2002;346:1281-1286
- 323) POTKIN RT, HENDERSON KJ. A WORKABLE ALTERNATIVE TO THE PROBLEMS WITH TRACHEAL GAS INSUFFLATION. INTENSIVE CARE MED. 2002;28:1009-1011.

- 324) CARTER CS, MARINI JJ, KUO TG ET AL. TRACHEAL GAS INSUFFLATION DURING LATE EXHALATION EFFICIENTLY REDUCES PaCO₂ IN EXPERIMENTAL ACUTE LUNG INJURY. INTENSIVE CARE MED. 2002;28:504-508.
- 325) NAPOLITANO LM, PETTY U, PELOSI UY ET AL. CAPNOGRAPHY IN CRITICAL CARE: ACCURATE ASSESSMENT OF ARDS THERAPY? CRIT CARE MED. 1999;27:862-863
- 326) MAGIORE SM, DARIOLI MJ, PERRET TY ET AL. PRESSURE-VOLUME CURVE IN THE CRITICALLY ILL. CURR OPIN CRIT CARE. 2000;6:1-10.
- 327) DREYFUS D, SAUMON G. ON THE PHYSIOLOGIC AND CLINICAL RELEVANCE OF LUNG-BORNE CYTOKINES DURING VENTILATOR-INDUCED LUNG INJURY. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 2003;167:1467-1471.
- 328) DRAZEN JM, MMEAD FR, STRAUS G ET AL. CONTROLLING RESEARCH TRIALS. N ENGL J MED. 2003;348:1377-1380.
- 329) GAMA DE ABREU M, KIISKI U, TUCKER T ET AL. ONE LUNG VENTILATION WITH HIGH TOW TIDAL VOLUMES AND ZERO POSITIVE END-EXPIRATORY PRESSURE IS INJURIOUS IN THE ISOLATED RABBIT LUNG MODEL. ANESTH ANALG. 2003;96:220-228.
- 330) OFFNER PJ, SMITH ER, PURI GD ET AL. LUNG INJURY SEVERITY SCORING IN THE ERA OF LUNG PROTECTIVE MECHANICAL VENTILATION: THE PaO₂/FiO₂ RATIO. J TRAUMA. 2003;55:285-289.
- 331) KACMAREK RM. COMPLICATIONS OF TRACHEAL GAS INSUFFLATION. RESPIR CARE. 2001;46:167-176.
- 333) ABRAHAM E, BONE RC, DOYLE TR ET AL. CONSENSUS CONFERENCE DEFINITIONS FOR SEPSIS, SEPTIC SHOCK, ACUTE LUNG INJURY, AND ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME: TIME FOR A REEVALUATION. CRIT CARE MED. 2000;28:232-5
- 334) WARE LB, BRANDI G, GARION A. VON WILLEBRAND FACTOR ANTIGEN IS AN INDEPENDENT MARKER OF POOR OUTCOME IN PATIENTS WITH EARLY ACUTE LUNG INJURY. CRIT CARE MED. 2001;29:2325-31
- 335) FEIHL F, DOYLE TJ, SAVILLE R ET AL. PULMONARY DEAD SPACE AND SURVIVAL. N ENGL J MED. 2002;346:850

